



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİT C'Lİ HASTALARDA SERUM
LİPİD PARAMETRELERİ, KARACİĞER
HİSTOPATOLOJİSİ VE VİRAL YÜK ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Armağan TOY
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İlkay KARAOĞLAN

Ekim-2009

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİT C'Lİ HASTALARDA SERUM
LİPİD PARAMETRELERİ, KARACİĞER
HİSTOPATOLOJİSİ VE VİRAL YÜK ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Armağan TOY
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İlkay KARAOĞLAN

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. İlky KARAOĞLAN'a, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Mustafa NAMIDURU'ya, değerli hocam Prof. Dr. İbrahim BAYDAR'a, yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ediz TUTAR'a, tüm mesai arkadaşlarıma, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarıma ve her konuda beni destekleyen canım oğlum İbrahim ve eşim Ülkü'ye yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürler.

Dr. M. Armağan TOY

Gaziantep- 2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatit	2
2.2. Hepatit C Virüsünün Yapısı	2
2.2.1. HCV Genotipleri	4
2.2.2. Quasispecies (türümsü) Yapı	5
2.3. Hepatit C Hastalığının Tanısı	6
2.4. Epidemiyoloji ve Korunma	8
2.5. Bulaşma Yolları	9
2.5.1. Parenteral Bulaşma	9
2.5.1.1. Meslek ile İlgili Bulaşma	9
2.5.1.2. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu	10
2.5.1.3. Nozokomiyal Bulaşma	11
2.5.1.4. Hemodiyaliz Hastaları	11
2.5.1.5. İntravenöz İlaç Bağımlılığı	11
2.5.2. Non-parenteral Bulaşma	11
2.5.2.1. Cinsel Yolla Bulaşma	11
2.5.2.2. Perinatal Bulaşma	12
2.5.2.3. Aile İçi Bulaşma	12
2.5.2.4. Diğer Bulaşma Yolları	12
2.6. Klinik Bulgular	13
2.6.1. Akut Hepatit C	13
2.6.2. Kronik Hepatit C	13
2.7. Doğal Seyir	14

2.7.1. Kronikleşme Patogenezi	16
2.7.2. İmmünopatogenez	17
2.7.3. Akut Hepatit C Hastalarının Uzun Süreli Takip Sonuçları	18
2.7.4. Kronik Karaciğer Hastalığı Tanısı Alanlarda Hepatit C'nin Doğal Seyri	19
2.7.5. Hastalığın Ciddiyetini Etkileyen Faktörler	19
2.7.6. Kronik HCV Enfeksiyonu ve Hepatik Steatoz	20
2.7.7. Ekstrahepatik Sendromlar	22
2.7.8. Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi	24
2.7.9. Böbrek Hastalıkları	25
2.7.10. Poliarteritis Nodoza	25
2.7.11. Porfiriya Kutanea Tarda	25
2.7.12. B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma	25
2.7.13. Otoimmün Troidit	25
2.7.14. Liken Planus ve Eritema Nodosum	26
2.7.15. Lenfositik Siyaladenit	26
2.7.16. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	26
2.7.17. Tip 2 Diyabetes Mellitus	26
2.7.18. Behçet Hastalığı	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hastalar	27
3.2. Çalışma Protokolü	27
3.3. Klinik ve Laboratuvar Parametreler	28
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	28
3.5. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	67

ÖZET

KRONİK HEPATİT C'Lİ HASTALARDA SERUM LİPİD PARAMETRELERİ, KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ VE VİRAL YÜK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Armağan TOY

Uzmanlık Tezi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. İlkay KARAOĞLAN

Ekim 2009, 67 sayfa

Kronik Hepatit C (KHC), hepatit C virüs (HCV)'ünün neden olduğu iltihabi karaciğer hastalığıdır. HCV enfeksiyonlarının yarısından fazlası kronikleşmektedir. Kronikleşen hastalığın fibrozise ilerlemesinde hastaya ve hastalığa ait pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörlerden biri hepatik steatoz olarak bilinmektedir. Bu çalışmada, hepatik steatoz ile steatozun önemli belirteçlerinden biri olan serum lipid profilinin, KHC'ye bağlı karaciğerde meydana gelebilen fibrozis ve nekroenflamasyona etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, serum lipid parametreleri ve hastaya ait faktörlerin karaciğer histopatolojisi ile ne oranda ilişkili olduğunun gösterilmesi hedeflenmiştir.

2006-2008 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları bölümünde daha önce antiviral tedavi almamış 102 KHC'li hastanın kayıtları retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastaların karaciğer biyopsileri tek bir patolog tarafından modifiye ISHAK yöntemiyle nekroenflamasyon, fibrozis, steatoz açısından skorlandı. Hastaların eş zamanlı serum total Kolesterol (TK), trigliserid (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), ferritin, platelet (plt), beyaz küre, sedimentasyon, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htk), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), total protein, albümin, alfa fetoprotein (AFP), hastaya ait faktörler (body mass index (BMI), yaş, cinsiyet, meslek), retrospektif olarak tarandı. Bütün parametrelerin steatoz skoru ile ilişkisi değerlendirildi.

Karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesinde 75 hastada (%73) steatoz tespit edildi. Steatoz derecesi ile histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis derecesi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.000$, $p=0.001$). Ağır steatozu olan olgularda fibrozis ve HAI dereceleri daha ileri tespit edildi. Kan lipid profili olarak tanımladığımız TG, TK, HDL, LDL, VLDL değerleri ile hepatik steatoz arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.23$, $p=0.92$, $p=0.26$,

$p=0.67$, $p=0.23$). Kan lipid profili, fibrozis ve nekroenflamasyona ilerlemenin tespitinde hepatik steatoz kadar önemli değildi. Hepatik steatoz ile BMI arasında anlamlı ilişki bulundu. Steatoz, kadın cinsiyette daha fazla görülüyordu. KHC'li bir hastada, hepatik steatozun varlığı nekroenflamasyon ve fibrozise ilerlemede oldukça önemli bir paya sahip gibi görünmektedir. Steatozun ise en iyi belirteci BMI olarak gösterilmiştir. Kan lipid profilinin steatozu göstermede anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, Hepatik steatoz, Hepatik fibrozis.

ABSTRACT

EVALUATION OF RELATION BETWEEN LIPID PARAMETERS OF SERA, LIVER HISTOPATOLOGY AND VIRAL LOAD IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Dr. Mehmet Armağan TOY

Residency Thesis, Department of Infectious Diseases

Supervisor: Assistant Professor. İlkay KARAOĞLAN

October 2009, 67 pages

Chronic hepatitis C (CHC) is an inflammatory liver disease which is caused by hepatitis C virus (HCV). More than half of the HCV infections are going to be chronic. A lot of factors of patient and disease are responsible for the fibrosis growth of chronic disease. One of this factors is known as liver steatosis. The purpose of this study is to search liver steatosis and the effects of blood lipid parameters, which is one of the important indicator of steatosis, for the fibrosis and necroinflammation that occurs at liver which is caused by CHC. Furthermore, lipid parameters of sera and host factors is aimed to show the rate of relation with liver histopathology.

The records of 102 patients with CHC who had not previously been treated with antiviral therapy were retrospectively reviewed between 2006-2008 in Infectious Diseases department of Gaziantep University Medical Faculty. The liver biopsies of these patients have been scored in terms of necroinflammation, fibrosis, steatosis with the method of ISHAK by only one pathologist. The patients simultaneous total cholesterol (TK), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), ferritin, platelet (plt), leukocyte, sedimentation, hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc), prothrombin time (PT), active partial thromboplastin time (aPTT), total protein, albumin, alpha-fetoprotein (AFP) in the sera, host factors (body mass index (BMI), age, sex, occupation) have been scanned retrospectively. The relation between all parameters and steatosis score has been evaluated.

In the histopathological evaluation of liver biopsy samples, steatosis has been found in 75 patients (73%). A significant relation has been found among steatosis, histological activity index (HAI) and fibrosis degree ($p=0.000$, $p=0.001$). Fibrosis and HAI degrees were examined higher in patients with severe steatosis. There was no significant relation among the values of TG, TC,

HDL, LDL, VLDL which were defined as blood lipid profiles and steatosis ($p=0.23$, $p=0.92$, $p=0.26$, $p=0.67$, $p=0.23$). Blood lipid profile was not as significant as liver steatosis in detecting progression to fibrosis and necroinflammation. A significant relation between liver steatosis and BMI has been found. A significant relation had been found between steatosis and BMI. Steatosis was seen more frequently in females. It seems the fact that a patient with CHC having liver steatosis has an important role in necroinflammation and fibrosis improvement. The best indicator of steatosis has been showed as BMI. It was estimated that blood lipid profile was not significant in demonstrating steatosis.

Key words: Chronic hepatitis C, Liver steatosis, Liver fibrosis

KISALTMALAR

AASLD	: American assosation for the study of liver diseases
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHC	: Akut hepatit C
AIDS	: Akkiz immün yetmezlik sendromu
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti nükleer antikor
Anti-LKM	: Karaciğer böbrek mikrozomal antikor
Anti-SMA	: Düz kas antikoru
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASH	: Alkolik steatohepatit
AST	: Aspartat aminotransferaz
BMI	: Body mass index
CDC	: Hastalık kontrol ve korunma merkezi
CMV	: Sitomegalovirüs
CTL	: Spesifik sitotoksik T lenfosit
DM	: Diyabet mellitus
EBV	: Ebstein Barr virus
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
GGT	: Gamma glutamil transferaz
HAI	: Histolojik aktivite indeksi
Hb	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HCV RNA	: Hepatit C virüs RNA
Htk	: Hematokrit
HDL	: High dansity lipoprotein
HIV	: Human immunodeficiency virus
HSV	: Herpes simpleks virüsü
HVR	: Hypervariable region

IL	: Interlökin
IRES	: Internal ribosomal entry site
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KHC	: Kronik hepatit C
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LDL	: Low dansity lipoprotein
NAFLD	: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASBA TM	: Nükleik asit zincir amplifikasyon testi
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NHL	: Non-hodghkin lenfoma
NÜS	: Normalin üst sınırı
ORF	: Open reading frame
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyon
Plt	: Platelet
P-P	: Portoportal
PT	: Protrombin time
RIBA	: Rekombinant immunoblot assay.
SH	: Steatohepatit
STL	: Sitotoksik T lenfosit
TG	: Trigliserid
TGF	: Transforming growth faktör
TK	: Total kolesterol
TNF	: Tümör nekrozis faktör
UTR	: Untranslated region
VLDL	: Very low dansity lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hepatit C'nin doğal seyri	16
Tablo 2. HCV ile birlikte görülebilen ekstrahepatik manifestasyonlar	24
Tablo 3. ISHAK 1995'e göre HAI (histolojik aktivite indeksi) evrelendirmesi	29
Tablo 4. ISHAK 1995'e göre fibrozis evrelemesi	30
Tablo 5. KHC'li hastaların serolojik, biyokimyasal, virolojik özellikleri	32
Tablo 6. Hastaların demografik özelliklerinin steatoz derecesine göre dağılımı	33
Tablo 7. Steatoz gruplarında demografik ve biyokimyasal verilerin ortalama değerleri	33
Tablo 8. Fibrozis ve HAI ile steatoz arasındaki ilişki	35
Tablo 9. Fibrozis gruplarında demografik ve biyokimyasal verilerin ortalama değerleri	39
Tablo 10. Hastaların demografik özelliklerinin fibrozis derecesine göre dağılımı	39
Tablo 11. HAI gruplarında demografik ve biyokimyasal verilerin ortalama değerleri	40
Tablo 12. Hastaların demografik özelliklerinin HAI derecesine göre dağılımı	41
Tablo 13. Kronik Hepatit C'li hastalarda steatoz sıklığının dağılımı	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HCV genomunun organizasyonu	4
Şekil 2. KHC'li hastalarda karaciğerde steatoz oranı	31
Şekil 3. Fibrozis ile steatoz arasındaki ilişki	36
Şekil 4. HAI ile steatoz arasındaki ilişki	36
Şekil 5. Steatoz ile cinsiyet ilişkisi	37
Şekil 6. Steatoz ile BMI arasındaki ilişki	37
Şekil 7. Steatoz ile GGT ilişkisi	38
Şekil 8. Steatoz ile albümin ilişkisi	38
Şekil 9. HAI ile BMI ilişkisi	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C, bir hepatotropik *Flavivirüs* enfeksiyonunun sebep olduğu, karaciğerin akut veya kronik nekroenflematuvar bir hastalığıdır. KHC, tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünya genelinde 210 milyon insanın hepatit C virüsü ile enfekte olduğu bilinmektedir. Bu enfeksiyonun en önemli özelliği hepatoselüler karsinoma (HCC) ve siroza yol açabilen ilerleyici hepatik fibrozis geliştirebilmesidir (1).

HCV enfeksiyonlarının %50'den fazlası kronikleşmektedir ve enfeksiyonun kronikleşmesinde kişinin humoral ve özellikle de hücrel immün sisteminin sorumlu olduğu bilinmektedir (2). Kronikleşen hastalığın fibrozise ilerlemesinde hastaya ve hastalığa ait pek çok faktör etkilidir.

KHC enfeksiyonlarında, karaciğer yağlanması sağlıklı kişilere göre yaklaşık 2-3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (3). HCV enfeksiyonu olan bireylerin %50'den fazlasının karaciğer biyopsilerinde steatoz gözlenmektedir (4,5). Hem virüsün kendisine hem de konakçıya ait faktörler steatozu etkilemektedir. BMI, diyabet, alkol kullanımı, ileri yaş ve hiperlipidemi konakçıya ait risk faktörleri olarak bilinirken, virüs genotipi ve viral yük miktarı virüse bağlı faktörlerdir (6-10).

Obesite ve karaciğer yağlanması fibrozise ilerlemeyi hızlandırabileceği bildirilmiştir (8,11,12).

Bütün gelişmelere rağmen, steatozun gerçek mekanizması ve fibrozis, viral yük, nekroenflemasyon ile olan ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmanın amacı, KHC'li hastalarda, hastanın kan lipid düzeylerinin (HDL, LDL, VLDL, TK, TG), hastaya ait faktörlerin (BMI, yaş, cinsiyet, meslek) ve hepatik steatoz oranının, karaciğer fibrozisi, nekroenflemasyon ve viral yük ile ilişkisini ortaya koyabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit

Hepatit, virüslerin, toksinlerin, kimyasal maddelerin, otoimmün olayların veya bakterilerin neden olduğu karaciğer enflamasyonudur. Klinikte görülen hepatitlerin büyük çoğunluğu virüslere bağlıdır. Viral hepatitler genellikle akut, kendi kendine düzelen bir hastalık olarak görülür. Daha az olarak ise, devam eden yada tekrar eden hasar, diffüz skar, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğine yol açabilen kronik enflamasyona neden olur (13).

Hepatotropik virüsler primer olarak hepatositleri enfekte ederler. Pek çoğu tanımlanmıştır. Bilinen hepatotropik virüsler, A, B, C, D, E, G virüsleridir. Bu virüslerin hepsi akut hepatite neden olurlar. Ancak epidemiyolojileri, yaptıkları karaciğer hasarının spektrumu ve kronikleşme insidansı patojene göre değişir.

Hepatotropik virüsler dışında, *Ebstein Barr virüs* (EBV), *Sarı Humma virüsü*, *Sitomegalovirüs* (CMV), *Herpes Simpleks virüs* (HSV), *Enterovirüsler*, *Kızamıkçık virüsü*, *Adenovirüs*, *Kızamık virüsü*, *Parvovirüs B19* ve *Influenza virüsünün* de hepatite neden olabileceği bilinmektedir.

Ayrıca *Neisseria gonorrhoea*, *Leptospira* spp. gibi bakteriyel nedenler, *Candida albicans* gibi bazı mantar enfeksiyonları, *Toxoplasma gondii* gibi paraziter ajanlarda hepatit nedeni olabilirler. Mikrobiyal etkenler dışında, travma, Reye sendromu, bazı ilaçlara bağlı kimyasal toksisite, damar tıkanıklığı, galaktozemi ve alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi vb. gibi metabolik hastalıklar da hepatite neden olabilirler (14).

2.2. Hepatit C Virüsünün Yapısı

HCV, 40-50 nm büyüklüğünde, yaklaşık 9400 nükleotidden oluşan, pozitif sarmallı RNA içeren, zarflı bir virüstür. Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunması nedeni ile özellikleri tam olarak bilinmemektedir. *Flaviviridae* ailesi içinde, *Hepacivirus* genusunda yer alır.

Genom, *Flavivirüsler* (sarı humma virüsleri) ile *Pestisivirüslere* (sığır ishal virüsleri ve bitki virüsleri) benzerlik gösterir. Genom, 3' ve 5' uçlarda iki adet translasyona uğramayan bölge (untranslated region: UTR) bulundurur. Bu iki uç arasında, büyük bir prekürsör proteini kodlayan ve 9000'den fazla nükleotidden oluşan bir "open reading frame" (ORF) bulunur (15). ORF yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda büyük bir poliprotein kodlar (16).

5' UTR:

Genomun 5' ucunda bulunan 341 nükleotidlik UTR bölgesi, suşlar arasında yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir (15). Bu özellik, HCV viremisinin saptanması ve kantitasyonu çalışmalarının hedef bölgesi olması sonucunu doğurmuştur (16). 5' UTR, ORF'nin başlama kodonunun hemen proksimalinde, ribozomlara doğrudan bağlanmaya olanak tanıyan bir "internal ribosomal entry site" (IRES)'e sahiptir. HCV IRES'inin yeri 344-354. nükleotidler olarak tanımlanmıştır (17). 5'UTR bölgesi, virüs replikasyonu ve viral proteinlerin translasyonunda önemli rol oynar (15). 5'UTR bölgesi, antisens oligonükleotidler ve ribozomlar gibi nükleik asit temelli antiviral drogların geliştirilmesi için hedef teşkil etmektedir (16).

HCV, büyük tek bir polipeptid kodlar. Bunu kodlayan genler şu şekilde sıralanır: 5'-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3' (Şekil 1). İlk kodlanan, C geni ürünü olan kor proteindir (p22) ve çok immunojenik bir proteindir. HCV ile enfekte kişilerde bu proteine karşı antikor bulunur. Bu proteine ait olduğu düşünülen biyolojik etkiler şöyle sıralanabilir: HBV replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve hücre sel protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler yapılması, apoptozun indüksiyonu ya da baskılanması. E1 ve E2 genleri, iki zarf glikoproteini kodlarlar: gp35 ve gp70. E2 geninin önemli bir özelliği çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu bölge "hypervariable region 1" (HVR-1) olarak adlandırılır (17). Virüs partikülünün lipid kılıfı içine gömülüdürler ve konak hücreye tutunmada gereklidirler (16). P7 proteininin işlevi bilinmemektedir. NS2 ve NS3, yapısal olmayan bölgelerin oluşumunda rol oynayan proteazları kodlar. NS4A'nın ürünü, NS3 proteaz için kofaktördür. NS4B ve NS5A'nın ürünlerinin işlevi tam bilinmemektedir. NS5A'nın interferona direnci belirlediği saptanmıştır. NS5B'nin ürünü RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görür (18).



Şekil 1. HCV genomunun organizasyonu

3' UTR:

Bu bölge 27-54 nükleotidi kapsar. Bu bölge poly-U ya da poly-A ile sonlanır (15). Poly-U'dan sonra da 98 baz uzunluğunda 3'-X dizisi bulunur. Buranın viral genomun replikasyon başlangıcında rol alan replikaz tanıma bölgesi olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (16). Deney hayvanı olarak HCV'nin replikasyonunu sürdürebildiği tek tür şempanzelerdir (16). HCV'nin hücre tropizmi ve hücreleri nasıl enfekte ettiği anlaşılamamıştır. Son zamanlarda HCV zarf proteini (E2) ile tetraspanin ailesinden CD18 molekülü arasında ilişki gösterilmiştir. CD18, hepatositler ve B hücreleri dahil bir çok hücrede bulunmaktadır. Bu yapı, insanlarda ve şempanzelerde vardır. HCV, 'Human Immunodeficiency Virüs' (HIV) gibi replikasyon hızı yüksek bir virüstur. Yarılanma ömrü ortalama 2.7 saat olup, günlük viriyon yapım ve klirensi 10^{12} dir. HCV, HIV gibi yüksek oranda genom değişkenliği gösterir. En az 6 majör genotip ve 100'e yakın subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık) bulunmaktadır (19).

2.2.1 HCV Genotipleri

Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunları grup ve alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. HCV'nin 6 genotip ve 80'den fazla alt tipi mevcuttur. Genotipler 1'den 6'ya kadar rakamlarla, alt tipler ise a, b, c... gibi küçük harflerle ifade edilir (16). Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur. Genotiplerin coğrafi dağılımında da farklılıklar bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı Avrupa'da genotip 1a ve 1b en yaygın genotiplerdir. Akdeniz ülkelerinde en sık genotip 1b olduğu bildirilmektedir. Daha sonra genotip 2 ve 3 gelir. Diğer

genotipler, Mısır'da genotip 4, Güney Afrika'da genotip 5, Güneydoğu Asya'da genotip 6 sıktır (20).

Ülkemizdeki HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %85'i genotip 1b virüslere bağlıdır (21). Bir toplumdaki HCV genotiplerinin frekansı, enfeksiyon alındığındaki yaş ve bulaşma yoluna bağlı olarak değişir. Önceleri genotip 1b, Batı Avrupa ve ABD'deki kan ürünlerinin transfüzyonu ile güçlü olarak ilişkili bulunurken, kan ve kan ürünlerinin taranmasında duyarlılığı yüksek yöntemlerin geliştirilmesiyle kan transfüzyonuna bağlı yeni olguların oluşumunda dramatik bir düşüş gözlenmiş ve diğer genotiplerle kıyaslandığında genotip 1b ve 2'nin nispi riskinde azalma kaydedilmiştir. Damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı olarak gelişen HCV enfeksiyonlu yeni vakaların artmasının sonucu olarak, bu grupta çok yaygın olarak bulunan genotip 1a ve 3a'nın etken olarak görülme sıklığı artmıştır. Batı ülkelerinde, genotip 1b en yüksek prevalansı 50 yaşın üzerindeki genellikle kan transfüzyonu yapılmış ve sporadik hepatitli hastalarda gösterirken, 1a ve 3a daha genç gruptaki predominant genotiplerdir (22).

2.2.2 Quasispecies (türümsü) Yapı

HCV'nin önemli özelliklerinden birisi, yüksek genetik heterojenlik göstermesidir. Yüksek heterojenlik, replikasyonda görev alan RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin 'proofreading' (3'5' ekzonükleaz düzeltici okuma etkinliğinin) aktivitesinin olmaması ile açıklanmaktadır (23). Bu nedenle yeni sentezlenen RNA sarmallarına yanlış girmiş bazıları uzaklaştırıcı önemli bir onarım mekanizması çalışmamaktadır. Bu yüzden HCV sürekli olarak mutasyona uğrar ve asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak in vivo bulunmaz (17). HCV viriyonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2.5 saat olduğu kronik olarak enfekte bir kişide hergün 1.0×10^{12} viriyon olduğu hesaplanmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar 'quasispecies' (türümsü) olarak adlandırılmaktadır. HCV, genom yapısının bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup

çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır (16).

2.3. Hepatit C Hastalığının Tanısı

Virüsle karşılaştıktan sonra, anti-HCV seviyesinin serumda belirlenmesine kadar geçen süre ortalama 12 haftadır, ancak bu süre 6 aya kadar uzayabilir (24).

A- Serolojik tanı: HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla çeşitli rekombinant ve sentetik analizlerin kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmiştir.

1. Kuşak ELISA testi: HCV genomunun NS4 bölgesinde kodlayan c-100-3 proteinine karşı oluşan, Ig G tipi antikorun varlığını göstermektedir. NS3 geninin bir kısmı ile NS4 geni ürününün tümüne yakınına içerir. Duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Bu birinci jenerasyon testten sonra birinci jenerasyon rekombinant immunoblot assay (RIBA-1) geliştirmiştir. Bu test NS4 bölgesinden kodlanan diğer başka bir antijen olan 5-1-1 antijeni ile c-100-3 antijeni birleştirilerek oluşan komplekse karşı gelişen antikoru göstermektedir. Seronegatif pencere döneminde, bu testler negatiftir (25). Ig M, genellikle akut enfeksiyonu gösterirken kronik hepatit C'de akut enfeksiyon göstergesi olarak değeri yoktur. Akut dönemde IgM saptanamayabildiği gibi, geç dönemde ortaya çıkabilmekte, kaybolmakta ya da uzun süre boyunca saptanabilmektedir. Günümüzde HCV antijenleri analizle tespit edilebildiği halde, pencere döneminde serum HCV RNA'ya bakılmaktadır (26).

2. Kuşak ELISA testi: Kor (c22-3) ve NS3(c33c) bölgesinden ek proteinler içerir.

3. Kuşak ELISA testi: NS5 ten bir rekombinant protein eklenmiştir. 1. ve 2. kuşağa göre daha duyarlıdır. Ancak serokonversiyon için 6-8 hafta beklemek gerekir.

4. Doğrulama Testleri: Özellikle düşük riskli populasyonlarda, ELISA ile yüksek oranda yanlış pozitiflik saptanabildiği için doğrulama testlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bunlardan en çok bilineni rekombinant immunoblot assay (RIBA)'dır. Ancak ELISA'ya göre duyarlılığı daha azdır. RIBA'da kullanılan

antijenlerden en az iki tanesine karşı pozitiflik oluşması, testin doğrulanması için yeterli kabul edilmektedir. Tek bir antijen pozitifliği 'indetermine' denilen doğrulanamama durumudur (27).

RIBA'nın özgüllüğünün yüksek, ancak duyarlılığının düşük olması sebebiyle, günümüzde ELISA sonuçlarının RIBA ile kontrol edilmesinin doğru bir yaklaşım olmadığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu nedenle artık RIBA, doğrulama testi olarak çok fazla kullanılmamaktadır (28).

B- HCV-RNA'nın gösterilmesi: Viral RNA saptanmasında, PZR (polimeraz zincir reaksiyon) kullanılır, PZR yöntemi yakın zamanda enfekte olan ve antikor negatif olan immünsüprese hastalarda önemlidir. HCV enfeksiyonlu anneden bebeğe geçen maternal antikorlar nedeniyle yenidoğanda HCV enfeksiyonu tanısı, HCV-RNA tespiti ile mümkündür (29).

İlk kez 1980'lerin ortalarında önerilen ve uygulanmaya başlanan bu yöntem, örnekte var olan DNA'nın bir enzim (polimeraz) yardımı ile sayısının artırılması ve saptanabilir hale getirilmesi temeline dayanmaktadır. Günümüzde, tanı ve araştırmada bu yöntem kullanılmaktadır.

C- Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu: Nükleik asit amplifikasyon testlerinin ilk kullanılanıdır. HCV'nin nükleik asitinin zincir reaksiyon ile çoğaltılması esasına dayanır. Eş zamanlı amplifikasyon ve floresan tespit yapıldığı için kontaminasyon riski çok az ve en hassas yöntem real time PZR yöntemidir.

D- Nükleik Asit Zincir Amplifikasyon (NASBA TM) testi: Nükleik asit amplifikasyon testidir. PCR tekniğine üstünlüğü yoktur.

E- Karaciğer Biyopsisi:

Karaciğer biyopsisiyle ilgili bazı konular günümüzde hala tartışmalıdır. KHC'de de biyopsi konusunda tartışmalar sürmektedir. Genotip 2 ve 3'te pegylated interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine cevabın %80'lerde olduğu göz önüne alınırsa, bu olgularda biyopsinin gereksizliği düşünülebilir. Ancak ülkemizde olduğu gibi genotip 1'in hakim olduğu ve tedaviye yanıtın daha düşük olduğu ülkelerde tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde biyopsi gerekli gibi görülmektedir (30).

Biyopsi karaciğerdeki hastalık aktivitesini ve daha da önemlisi fibrozis derecesini (stage) göstermektedir ve fibrozis derecesi prognostik öneme sahiptir.

2.4. Epidemiyoloji ve Korunma

'Non-A non-B' hepatiti ilk tanındığında A ve B tipi viral hepatitlerin tipik özelliklerinden yoksun, selim bir hastalık olarak tanımlandı (31). Daha sonra 'non-A, non-B' hepatitinin, sağlık çalışanlarında iğne batması ile ilişkili bulunması ve insanlardan şempanzelere deneysel olarak bulaştırılabilmesi ile A ve B hepatitlerinden farklı olduğu kanısına varıldı (32). Bu patojenin HCV olduğu 15 yıl sonra anlaşıldı (33).

Sonraki çalışmalarda, enfekte hastaların %50'sinde transaminazlar yüksek seyrettiği halde semptomsuz oldukları gösterildi. Daha sonra yapılan biyopsi çalışmalarında, semptomsuz hastaların %20'sinde orta ve ciddi derecede fibrozis veya siroz bulunduğu tespit edildi. 'Non-A, non-B' hepatitinin HCC ile ilişkilendirilmesi ile endişeler arttı ve bu ilişki daha sonra birçok çalışma ile kanıtlandı (34).

HCV ile ilgili serolojik testlerin, 1989 yılından itibaren rutin olarak kullanılmaya başlanmasından sonra, ilk prevalans çalışmaları, değişik risk grupları arasında yapılmıştır (35). Başlangıçta yapılan birçok çalışmada, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile saptanan anti-HCV seropozitifliği, doğrulayıcı testler ile konfirme edilmediğinden, yüksek oranlarda yalancı pozitiflik saptanmıştır. Daha sonra 2. ve 3. kuşak testlerin kullanılmaya başlanması, RIBA ile doğrulanması, daha güvenilir sonuçlar sağlamıştır.

Ülkelerin HCV ile ilgili verileri, genellikle gönüllü kan donörleri arasında yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Dünyada yaklaşık 170 milyon kişinin veya dünya nüfusunun yaklaşık % 3'ünün hepatit C virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HIV enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında 5 kat daha yaygındır. Günümüzde kan ile geçiş gösteren en yaygın kronik enfeksiyon hastalığıdır. ABD'de enfeksiyon oranı düşük olmasına rağmen bazen epidemik yayılım gösterebilmektedir (36).

ABD'de çok merkezli yapılan bir çalışmada, birinci jenerasyon antikor testleri ile kan vericileri tarandığında enfeksiyon oranı %0.61 bulunmuştur (37). Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta ve Güney Amerika'nın çoğu bölgesi, Avustralya, Afrika'nın bazı bölgeleri HCV enfeksiyonu açısından düşük endemik (%0.2-0.5) bölgelerdir. Batı Avrupa'da HCV ile enfekte kişilerin sayısı 5 milyon

civarındadır, son dönem sirozlu hastaların %40'ı, karaciğer transplantasyonu yapılanların % 30'unun etyolojisinde hepatit C virüs enfeksiyonu tespit edilmiştir (38). Brezilya, Doğu Avrupa, Akdeniz Bölgesi, Ortadoğu, Hindistan, Afrika ve Asya'nın bazı bölgeleri ise orta endemik (%1-5) bölgelerdir. Ülkemizde kan donörleri arasında bildirilen anti-HCV sıklığı Avrupa ülkelerindekinden çok farklı olmayıp %0.6 dolayındadır (39).

HCV enfeksiyonunun insidansında azalma olmasına rağmen hepatit C virüs enfeksiyonu ile ilişkili kronik hastalıklardan olan hepatosellüler karsinom ve siroz artmaktadır (40). Sonuç olarak ABD'de en sık karaciğer transplantasyon nedeni HCV enfeksiyonudur (41).

2.5. Bulaşma Yolları

Virüs, sadece insan ve şempanzelerde enfeksiyona neden olmaktadır. Tek model deney hayvanının şempanzeler olması nedeniyle, oldukça az sayıda deneysel veri mevcuttur (42). Bulaşma için enfeksiyöz materyalin hassas dokuya teması gereklidir. HCV-RNA birçok vücut sıvısında tespit edilmiş olmakla beraber en yüksek düzeylerde kanda bulunmaktadır (43).

HCV esas olarak hepatositlerde replike olur (42). Replikasyonun retiküloendotelial hücrelerde de gerçekleşebildiği bildirilmiştir (42). HCV-RNA semende veya tükürükte tespit edilebilmesine rağmen, bu vücut sıvılarının enfeksiyöz partiküller taşıyıp taşımadıkları bilinmemektedir. Eğer bu sıvılar enfeksiyöz partikül taşıyorlarsa ve mukozal hücreler de bu sıvılarla temas halindedirse enfekte olabilirler. HCV'nin kana direkt olarak inoküle edilmesi enfeksiyona sebep olacaktır (42). HCV'nin bulaşması başlıca parenteral yolla olmaktadır ve olguların yarısından bu yol sorumludur (17).

2.5.1. Parenteral Bulaşma

2.5.1.1. Meslek İle İlgili Bulaşma

HCV cinsel ve vertikal yolla bulaştığı gibi, mesleki maruziyet yolu ile de bulaşabilir, ancak nadirdir. HCV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde, sağlık personeli için oldukça ciddi bir risk oluşturmaktadır. Prospektif bir çalışmada sağlıklı sağlık çalışanlarına hepatit C virüsünün geçişinde enfekte işçinin kaza ile vücuda batmasının etken olduğu gösterilmiştir (44). Prospektif

çalışmalarda, anti-HCV seropozitif kan ile kontamine iğnenin batmasıyla bu risk yaklaşık %3-4 dolayındadır. ABD'de sağlık çalışanlarının genelinde bildirilen oran %1.4 iken, diyaliz ünitesinde çalışanlarda %2, ilaç bağımlılarınin tedavi edildikleri kliniklerde çalışanlarda %10, ve cerrahlar arasında ise %0.9'dur (45).

Diş hekimleri HCV enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar. Diş hekimleri arasında anti-HCV prevalansı, ABD'de %2 iken, İtalya'da %6 bulunmuştur. Diş hekimleri arasında seropozitiflik oranı hastalar arasında intravenöz ilaç bağımlılarınin sayısı, oral cerrahinin uygulanması ve meslek süresi ile paralellik göstermektedir (46). HCV seropozitif diş hekimleri, seronegatif diş hekimlerine kıyasla daha fazla AIDS'li hasta, homoseksüel hasta, intravenöz ilaç bağımlısı hasta ve hemofilik hasta tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (47). Direk olarak deri ve mukozaya enfekte kan ve ürünlerinin teması ile HCV geçişi de rapor edilmiştir (44).

2.5.1.2. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu

HCV-RNA pozitif kan transfüzyonunda enfeksiyon genellikle oluşmaktadır (48). Transfüzyonla ilişkili anti-HCV insidansı İngiltere'de %0.5, ABD'de %3-4, Tayvan'da %13 oranında bildirilmiştir (49).

Kan donörlerinin 1990 yılından sonra anti-HCV ile test edilmesi, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonunun sıklığını azaltmıştır. Antikor belirleme testlerine rağmen transfüzyon ile HCV bulaşması gerçekleşebilmektedir. Bu sebeple ABD'de Haziran 1999'da kan bankaları donörlerde HCV-RNA belirleme testleri uygulamaya başlamıştır (50). Non disposbl enjektörler ve akapunktur, geçişte rol oynayan risk faktörleridir (51). HCV, kontamine immünglobulin ve pıhtılaşma faktörleri gibi kan ürünlerinin intravenöz uygulamaları ile de çeşitli büyük salgınlarda bulaşma göstermiştir (52). Günümüzde uygulanan immünglobulin dekontaminasyon prosedürleri ve rekombinant pıhtılaşma faktörlerinin kullanılmaya başlanması bu ürünlerle oluşan bulaşma riskini azaltmaktadır (50).

2.5.1.3. Nozokomiyal Bulaşma

HCV'nin hastane ortamından bulaşması nozokomiyal bulaşma olarak tanımlanır ve genellikle HCV ile kontamine kan, kan ürünleri veya enfekte solid organın transplantasyonu sonucu bulaşma olmaktadır (53).

2.5.1.4. Hemodiyaliz Hastaları

Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda HCV enfeksiyonu sıklığı, genel popülasyona göre oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. Hemodiyaliz merkezlerinden %14-82.8 arasında değişen anti-HCV seropozitiflik oranları bildirilmiştir (54).

2.5.1.5. İntravenöz İlaç Bağımlılığı

ABD'de ve birçok gelişmiş ülkede intravenöz ilaç kullanıcıları en yüksek HCV enfeksiyonu riskine sahip olan grubu oluşturmaktadır (55). İntravenöz ilaç kullanıcıları, enfeksiyonu ortak kontamine iğne ve ekipman kullanımı yolu ile almaktadırlar (56). Ortak şırınga ve iğne paylaşımına bağlı olarak anti-HCV pozitifliği %40'ın üzerindedir (57).

2.5.2. Non-parenteral Bulaşma

2.5.2.1. Cinsel Yolla Bulaşma

HCV-RNA kanın dışında vücut sekresyonlarında genelde tespit edilmez. Ancak, yüksek sensitif PCR teknikleri ile tükürük, seminal sıvı ve vajinal sekresyon gibi vücut sekresyonlarında seyrek olarak bildirilmiştir (58). Vücut sekresyonlarında tespit edilen HCV-RNA oldukça düşük titrededir. Bu sıvıların enfeksiyöz olup olmadıkları tartışmalı olmakla birlikte, genellikle tükürük HCV enfeksiyonu kaynağı olarak kabul edilmektedir. Kronik taşıyıcılarla aile içi temas, virüsün önemli bir bulaşma yolunu oluşturur ve bu vakalarda tükürük enfeksiyon kaynağı olabilmektedir.

Cinsel temas da önemli bir bulaşma yolu olup, genital ülser, hematüri veya menstrüel kanama varlığında bulaşma sıklığı artmaktadır (59). HCV seropozitif hastaların cinsel partnerlerinde anti-HCV pozitifliği, %0-27 arasında değişmektedir (41,60). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, KHC'li hastaların eşleri arasında anti-HCV seroprevalansı %6-8 oranında saptanmıştır (61).

2.5.2.2. Perinatal Bulaşma

Geniş çaplı araştırmalar, HCV-RNA seviyesi yüksek annelerden perinatal dönemde yenidoğana HCV'nin vertikal olarak geçebileceğini göstermiştir (62). HCV ile enfekte annelerden doğan çocuklarda %2-8 oranında HCV enfeksiyonu meydana gelir (63). Özellikle HCV-RNA seviyesi $>10^6$ kopya/mL olan annelerden doğan bebeklerde bu oran %36'lara varmaktadır (64).

Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde, HCV enfeksiyon riski artmamaktadır. Bebekler açısından HCV bulaşmasında anne sütünden ziyade tükürük salgısının daha riskli olduğu belirtilmektedir (65). Bazı çalışmalarda sezeryan uygulamasının bulaşmayı azalttığı belirtilmesine rağmen bazılarında da etkisinin olmadığı bildirilmiştir. ABD'de hastalık kontrol ve korunma merkezi (CDC), HCV enfeksiyonunun bir kadının sezeryan ile doğum yapma ve emzirme kararını etkilemesini tavsiye etmemektedir (66).

2.5.2.3. Aile İçi Bulaşma

HCV'de, HBV gibi aile içi bulaşma söz konusudur. Anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde, HCV enfeksiyon sıklığı %4.9 oranında bulunmuştur ve bu oran kan donörlerinde saptanan prevalansın üzerindedir (67). Ülkemizde bildirilen aile içi bulaşma oranları %0-4.2 arasında değişmektedir (57).

2.5.2.4 Diğer Bulaşma Yolları

Birçok çalışmada, düşük sosyoekonomik düzeyin HCV enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Traş bıçağı ve diş fırçası gibi kişisel malzemelerin ortak kullanımı, perkütan yolla bulaşmaya neden olabilir. Dövme, 'piercing' (deldirme), cildi kesme, sünnet töreni gibi kozmetik veya töresel uygulamalarda kullanılan kontamine aletlerin HCV'nin bulaştırılmasındaki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır (41). HCV ile enfekte tıbbi malzemelerin kullanımı da risk oluşturmaktadır (68).

2.6. Klinik Bulgular

2.6.1. Akut Hepatit C

HCV' nin akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni, akut hepatit C (AHC) olgularının çoğunlukla anikterik ve subikterik seyretmesidir. İkterik AHC, %25'in altındadır.

AHC'nin inkübasyon periyodu ortalama 7-8 haftadır. Kan ve kan ürünleriyle bulaşan HCV'nin inkübasyon periyodu daha kısadır (2-4 hafta). AHC'de serum ALT düzeyi, genellikle 600 Ü/L'yi aşmaz ve eğer varsa ikter 4 haftadan daha fazla sürmez. Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. AHC geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup, olay kronikleşmezken, %25'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir göstermektedir. Bu hastalarda ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içine inmektedir. Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, histolojik olarak progresyon göstermektedir.

AHC'de histolojik bulgular: AHC'nin histolojik özellikleri spesifik ve tanı koydurucu değildir. Yağlanma sıklıkla gözlenir, hafif derecededir, makro veya mikroveziküler tipte olabilir. Asidofilik dejenerasyon ve asidofil yapılar izlenir. Belirgin sinüzoidal ve portal iltihap vardır. Safra duktus hasarı mevcuttur, ancak duktus kaybı yoktur. Benekli nekroz mevcuttur.

2.6.2. Kronik Hepatit C

Olay dekompanse siroz veya hepatosellüler karsinom (HCC) aşamasına gelmemişse, KHC tanısı konulan hastaların yarısından fazlasında tanı, çeşitli nedenlerle yapılan tetkiklerde veya kan bağıışı esnasında konulmaktadır, yine bunların yarısından çoğunun yakınması yoktur ve ALT düzeyi normaldir (69). Rastlantısal anti-HCV pozitif bulunanların bir kısmında aktif HCV enfeksiyonu yoktur. ALT yüksek hastalarda mutlaka anti-HCV bakılmalıdır. KHC'li hasta, kadın ise ve gama globulin yüksekse, otoimmün işaretleyicilerine bakılmalıdır ((anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (anti-SMA), anti karaciğer böbrek mikrozomal antikor (anti-LKM)). Çünkü, KHC için interferon tedavisi

başlanırsa otoimmün hastalıkta alevlenmeye neden olabilir. KHC'li hastada siroz yoksa asemptomatik olmakla beraber, halsizlik, yorulma, kas-eklem ağrısı, karın ağrısı, dispepsi gibi ekstrahepatik bulgular olabilir.

KHC'li hastaların %30'unda transfüzyon öyküsü vardır. Laboratuvar olarak, anti-HCV pozitif bulunursa ikinci kez tekrarı yapılır ve HCV-RNA istenir. ALT, AST, bilirubin, ALP, GGT, PT, tam kan sayımı bakılır, bunlar normale bir ay ara ile 3 kez ALT bakılmalıdır. HCV için spesifik histopatolojik bir bulgu yoktur. Tanısal önemi olan bulgular, portal alanlarda lenfoid foliküller ve/veya lenfoid agregatların varlığı, makro ve mikro-veziküler yağlanma (zonal dağılım göstermez), asidofil cisimcik, sinüzoidal iltihap, hepatosit displazisi, hepatositlerde mültrinükleasyon ve safra kanalı hasarıdır. En çok üzerinde durulan, lenfoid agregatlardır (2).

2.7. Doğal Seyir

Epidemiyolojik ve klinik verilere göre HCV, kronik hepatit, siroz ve HCC'nin en önemli sebeplerinden biridir. Karaciğer transplatasyonu endikasyonları içinde ilk sıralarda yer almaktadır (70). Ülkemizde anti-HCV pozitifliği %0.5-1.8 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit, siroz havuzunda HCV'nin kapladığı yer, giderek artmaktadır (71). Bunun sebebi HCV'nin yüksek oranlardaki kronikleşmesidir. Hastalığın doğal seyrinin bilinmesi, hastaların doğru bilgilerle aydınlatılmasını, hasta ve hastalığın tedavisi için doğru kararlar verilmesini sağlayacaktır. Hastalığın doğal seyrini belirlemede bazı engeller söz konusudur. Bunlar:

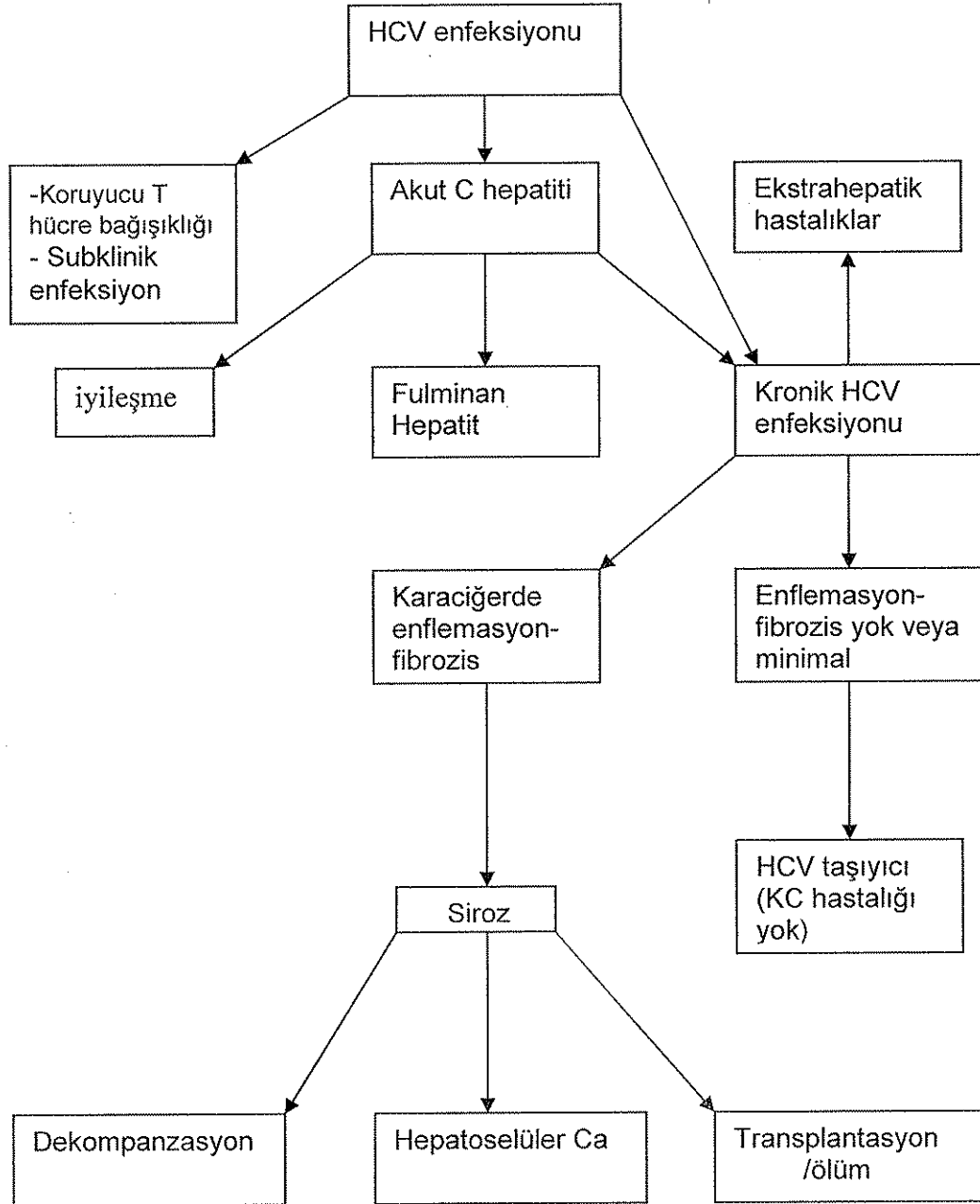
- Akut hepatit C'nin genellikle asemptomatik olması, hastaların çoğunda tanınamaması, bu nedenle hastalığın başlangıcının net olarak belirlenememesi;
- HCV ve onun serolojik belirleyicilerinin keşfinin son 20 yıl içinde olması nedeniyle, çalışmaların çoğunun süre açısından yeterli uzunlukta olmaması,
- Hastaların çoğunda tanı ve endikasyon konusunda hemen tedaviye başlanması (72).

Farklı çalışmalarda siroza ilerleme %17-55, HCC gelişmesi %1-2 oranında saptanmıştır. Hafif kronik hepatitli (grade 2/stage 1) hastaların %10'unda 11 yılda siroza ilerleme olurken, ağır kronik hepatitli (grade 3-4/stage 3) hastaların %71'inde 7 yılda siroz gelişir (73). Hepatit C'de, enfeksiyona maruz

kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar 20 yıl, HCC gelişmesine kadar da 30 yıl olmasına karşın, ilk kez HCC ile prezente olan ve hatta onun bile tesadüfen ortaya çıktığı hastalar vardır (Tablo 1). Hastalığın derecesi ve hızını her birey için tahmin etmek güçtür. Cinsiyet, viral yük, karaciğerin demir içeriği, enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi, alkol kullanımı, diyabet gibi faktörler hastalığın doğal seyirini etkilemektedir (74). Erkek cinsiyet, artmış viral yük, genotip 1b, artmış quasispecies sıklığı ve karaciğerin demir içeriğinin yüksek olması, ciddi hastalıkla daha fazla oranda birliktelik göstermektedir (72). Kan transfüzyonu yoluyla HCV bulaşanlarda siroz, madde bağımlılarına göre daha sık görülmektedir (74).

Birlikte alkol alımı veya karaciğer yağlanması da siroza gidişe yol açan faktörlerdir (75).

Tablo 1. Hepatit C'nin doğal seyri



2.7.1 Kronikleşme Patogenezi

Kronik hepatitin gelişmesi için, virüsün konakta kalıcı olması gerekir. Virüsün kalıcı oluşunun mekanizması ve karaciğer hasarı patogenezi birbirinden farklı olabilir. HCV, diğer RNA virüsleri gibi immunolojik olarak birbirinden farklı üyelerden oluşan bir ailedir. Bir hastada aynı anda 20'den fazla HCV varyantı

olabilir. HCV genomu 'quaspecies' özelliği sayesinde, enfekte konakta oluşan immun cevaba karşı değişime uğramakta, her an var olan genomdan, çok az farklar taşıyan virüs toplulukları oluşarak enfeksiyonu sürdürmede hakim duruma geçmekte ve enfeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır. İnsanlarda gelişen antikörlerin, varyanta özgü olması nedeniyle tüm varyantları etkisiz hale getirmek mümkün olmamaktadır (76). HCV'nin antiviral sitokinleri etkisizleştirme yeteneğinin olması, enfekte hücrelere, sitotoksik T hücrelerine karşı direnç kazandırması, immunolojik olarak tercihli dokuları enfekte etmesi veya immun toleransın uyarılması, kronikleşme sürecinde olası diğer faktörler olabilir (77).

İmmun yanıt türe özgü olup, HCV enfeksiyonundan tam iyileşen kişiler bile, yeni enfeksiyona açıktırlar (78). Hücresel immünitinin HCV enfeksiyonundaki rolü halen net değildir, ancak şempanzelerde yapılan çalışmalarda HCV'nin humoral immüniteden olduğu gibi sitotoksik T hücrelere bağlı immüniteden de kaçtığı gösterilmiştir (76). HCV enfeksiyonunda, hücre ölüm mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Hücre hasarının, virüsün yalnızca sitopatik etkisine bağlı olmadığı açıktır (76). Hücre hasarı, direkt viral etki, hücresel immünite sitokin etkisi, apoptotik olaylar ve henüz bilemediğimiz bazı hücre içi olayların ortak sonucu olabilir.

2.7.2 İmmünopatogenez

HCV'nin, E2 proteini ile hepatositler ve B lenfositler dahil bazı hücrelerin CD81 moleküllerine bağlanarak hücreye girdiği düşünülmektedir (79). Akut olgularda strüktürel birçok viral antijene karşı belirgin CD4+ T hücre proliferasyonu gelişir. Bu hücreler IL-2 ve IFN-gamma sekrete ederler, fakat interlökin IL-4 ve IL-10 sekrete etmezler. Böylece tipik Th-1 yanıtı ortaya çıkar (80). Sitokin yapan CD4+ T ve CD8+ T hücreleri, muhtemelen hem virüs replikasyonunun baskılanmasında, hem de karaciğer hasarının oluşmasında önemli rol oynarlar (81).

Apoptozun HCV enfeksiyonunda arttığı ve bunun HAI ve karaciğeri infiltre etmiş CD8+ T hücre miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği, fakat aminotransferaz düzeyleri, HCV yükü veya genotip ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu, biyokimyasal aktivite ile karaciğerin histolojik hasarı arasında korelasyon olmayabileceğini de kısmen açıklar (82). KHC olgularında serumda

tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa düzeyleri enflamasyonun gelişimini, transforming growth faktör (TGF)-beta ise fibrozisin derecesini yansıtabilir (83). Karaciğerde lobüler CD8+ T hücre sayısı ile ALT düzeyleri arasında belirgin korelasyon vardır. CD8+ T hücrelerinin, virüsün strüktürel ve non-strüktürel proteinlerindeki birçok epitopu tanıdığı gösterilmiştir (81). HCV spesifik sitotoksik T lenfosit (STL) aktivitesi periferik dolaşımdan çok karaciğerde bulunur. Karaciğer içindeki HCV spesifik CD8+ T hücre sayısının, periferedekinin 190 katına kadar artabileceği saptanmıştır. STL yanıtı, çoğunlukla daha düşük viremi düzeyi ve daha aktif karaciğer hastalığı ile paralellik gösterir (84). STL'ler karaciğer hasarının bir nedeni olsalar da, viral replikasyonu sınırlamada belli bir role sahiptirler (81).

Akut hepatit C hastalarında ilk 6 ay süresince çeşitli HCV epitoplarına karşı etkin bir CD8+ T hücre yanıtı oluşmakta, ancak ilk 6 aydan sonra (kronik karakter kazananlarda) bu yanıt belirgin biçimde düşmektedir. Buna göre, IFN-gamma sentezleyen HCV spesifik CD8+ T hücre etkinliği ile akut HCV eradikasyonu arasında oldukça güçlü bir ilişki vardır. Ancak bu etkinin 6 aydan sonra neden tükendiği açıklanamamıştır (85).

HCV enfeksiyonunun nasıl kontrol edildiği, şifa ya da kronikleşmeyi belirleyen mekanizmanın ne olduğu iyi anlaşılammıştır. Antiviral antikolar virüsle birlikte bulunurlar ama onu nötralize etmezler. Şifa ile iyileşen hastalarda HVR-1'e karşı, kronikleşen olgularda görülenden daha hızlı bir antikor yanıtı oluşur ve bu durum enfeksiyonun klirensini işaret edebilir (86). HVR-1'e karşı oluşan antikor havuzundaki bazı antikoların nötralize edici kapasite taşıdıkları düşünülmektedir (81). Böyle olsa bile, koruyucu anti-HVR-1 immun yanıt, doğal enfeksiyondan sonra hızla düşer. Bu durum, iyileşmiş HCV enfeksiyonunun neden iyi bağışıklık bırakmadığını açıklayabilir.

2.7.3 Akut Hepatit C'li Hastaların Uzun Süreli Takip Sonuçları

AHC %70-80 oranında asemptomatik seyretmekte ve hastaların yaklaşık %70-80'i kronikleşmektedir (70). Posttransfüzyon Hepatit C enfeksiyonu yavaş seyirli bir hastalıktır. İrlanda'da HCV ile kontamine anti-D immunglobulin kullanılan 400 kadın hastanın 17 yıllık takibi sonrası %55'inde ALT yüksekliği

saptanırken, histolojik olarak %2'sinde siroz, %98'inde hafif-orta derecelerde nekroenflamatuvar bulgular ve %51'inde fibroz doku gelişimi saptanmıştır (87).

Toplumdan kazanılmış HCV enfeksiyonu olguları arasından elde edilen sonuçlar daha iyidir. 130 hepatit vakasının 106'sına (%82) C hepatiti tanısı konulmuş ve bunların %62'sinde KHC gelişmiştir. Bu hastaların yalnızca %1'inde siroz gelişmiş ve hiçbir hasta kaybedilmemiştir. Bu çalışmaya göre AHC'den sonra kronik hepatit gelişmesi sıktır, siroz sıklığı %1-20, HCC nadir ve karaciğere bağlı mortalite %0-3.7 gibi orta düzeydedir (88). Yakın tarihli çalışmalarda AHC'nin iyileşme oranları %29-53 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (70). Özellikle klinikte ikter, belirgin transaminaz yüksekliği ile beliren, yani semptomatik AHC sonrası viral klirens daha yüksektir.

2.7.4. Kronik Karaciğer Hastalığı Tanısı Alanlarda Hepatit C'nin Doğal Seyri

Farklı çalışmalarda siroza ilerleme %17-55, HCC gelişmesi %1-2 oranında saptanmıştır. Tüm çalışmalarda ilk biyopsideki kronik hepatitin fibrozis derecesi ile prognoz koreledir. Hafif kronik hepatitli (grade 2/stage 1) hastaların %10'unda 11 yılda siroza ilerleme olurken, ağır kronik hepatitli (grade 3-4, stage 3) hastaların %71'inde 7 yılda siroz gelişir (73).

Japonya'dan bir çalışmada, ortalama 9 yıl incelenen 155 KHC'li hastanın 46'sında siroz (%30), 23'ünde (%15) ise HCC geliştiğini ve sadece 4 hastada spontan iyileşme görüldüğünü belirterek ciddi prognoza işaret etmişlerdir (89). Hastalığın şiddeti ile HCV'nin genotipi arasında da ilişki söz konusudur. Hastalığın progresyonu ile subtip 1b arasındaki sıkı ilişki Japon ve İtalyan araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Genel olarak KHC'nin ilk 10 veya 20 yılı sessiz, yavaş seyrlidir ve hastalığın ciddi sonuçları daha sonra ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle akut HCV enfeksiyonundan sonra izlenen serilerde ilk 10-20 yıl ile karar vermek yanıltıcı olabilir.

2.7.5 Hastalığın Ciddiyetini Etkileyen Faktörler

HCV enfeksiyonunun prognozunun hastadan hastaya değişken olması, eşlik eden diğer faktörlerin, hastalığın seyri üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Prognozdaki farklılıklar, viral yük, virüs genotipi gibi viral

faktörlerle, enfeksiyonun bulaştığı anda konağın yaşı, enfeksiyonun süresi, cinsiyet, immün yetmezlik, genetik yatkınlık, HBV ve/veya HIV ile koenfeksiyon, hemokromatozis gibi konak faktörleri ile veya kronik alkolizm, diyet, sigara, ilaçlar, hepatotoksinler gibi eksojen faktörlerle ilişkili olabilir (76).

Bulaşma yolunun, HCV enfeksiyonunda prognozu etkileyip etkilemediğinin araştırıldığı bir çalışmada, HCV enfeksiyonunun 19-20 yıl önce transfüzyonla bulaştığı 215 hastada siroz gelişme riski %55 iken, intravenöz ilaç kullanımı sonucu enfeksiyonun bulaştığı 195 hastada bu oran %21 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda, karaciğer yetmezliği riski ile bulaşma yolunun ilişkili olduğu belirtilmiştir (90).

Viral faktörlerden genotip, hastalıkla ilişkili olup, genotip 1a ve 1b tedaviye dirençlidir, ancak viral yük ile prognoz arasındaki ilişki henüz net değildir (91).

Hipogammaglobulinemili hastalarda C hepatitinin seyri hızlıdır. HCV ve HIV koenfeksiyonu olan hemofili hastalarında histolojik bulgular daha kötü ve karaciğer ile ilişkili mortalite yalnızca HCV ile enfekte olanlara göre daha yüksektir (76). Bazı spesifik HLA türleri özellikle DR ve DQ, hastalığın seyri ile ilişkilendirilmiştir (92).

2.7.6 Kronik HCV Enfeksiyonu ve Hepatik Steatoz

Hepatik steatoz, kronik HCV enfeksiyonuyla sıklıkla birlikte olan histolojik bulgudur. HCV enfeksiyonu olan bireylerin %50'den fazlasında steatoz gözlenmektedir (4,5). Hem virüsün kendisine hem de konakçıya ait faktörler steatozu etkilemektedir. Artmış BMI, diyabet, alkol kullanımı ve hiperlipidemi konakçıya ait risk faktörleri olarak bilinirken, virüs genotipi ve viral yük miktarı virüse bağlı faktörlerdir (6,7).

KHC'li hastalarda steatoz, metabolik ve HCV kaynaklı olarak 2 formda karşımıza çıkmaktadır. Metabolik steatoz, obezite, hiperlipidemi ve insülin direncine bağlı olarak gelişir. Bu tür steatoz aşırı alkol alımı sonucu gelişen yağlı infiltrasyona benzer. HCV metabolik steatozu başlatmaz fakat ikisinin birlikteliği fibrozis progresyon hızını artırır (93).

Hepatik steatozun nedenini anlamak için hepatositte yağ depolanmasının büyüklüğü ve dağılımının bilinmesi gereklidir. Mikroveziküler yağlanma Reye sendromunda ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri hastalığında görülür ki serbest

yağ asitlerinin beta oksidasyonundaki bozukluğa bağlıdır ve akut karaciğer yetmezliği ile sonuçlanır (94). Öte yandan makroveziküler yağlanma non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'nin histolojik bulgusudur. NAFLD etyolojisinde metabolik sendrom diye adlandırılan obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabeti içeren hastalık grubu vardır. Metabolik sendrom abdominal obeziteyi içerir ve bu insülin direnci, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve hepatik yağlanmanın majör predispozan faktörüdür (95,96). Patogeneizde majör mekanizmanın insülin direnci olduğu en çok desteklenen teoridir (97).

Fakat metabolik steatozun patogenezinde birçok mekanizma birlikte rol almaktadır:

- 1- Yağ asitleri periferik yağ hücrelerinden mobilize olarak karaciğer hücresinde depolanır. Bu mobilizasyon hormon sensitif lipoprotein lipaz isimli hormon aktivasyonu ile olur. İnsülin direncinin artmasına bağlı olarak (DM, obezite) hormon sensitif lipaz aktivitesinin artışıyla lipoliz artar ve dolaşımdaki yağ asidi düzeyleri artar. Yağ asidi düzeylerinin artması karaciğer hücresinin alımını artırır. Hücre içine giren yağ asidi trigliseride esterifiye olur.
- 2- Hiperlipidemiye sekonder plazma serbest yağ asitlerinde artış olur.
- 3- İnsülin direncine bağlı hepatosit içinde glikoliz de artar ve dolayısıyla yağ asidi sentezi artar. Yağ asitleri trigliseride esterifiye olarak yağlanmaya katkıda bulunur.
- 4- KHC'li hastalarda hepatosit içinde mitokondriyal beta-oksidasyonunun bozulmasına bağlı yağ asitlerinin geri dönüşümü bozulur.
- 5- VLDL'nin Apoprotein B'ye bağlanarak hepatosit dışına atılımı bozulur (98).

Steatozun diğer formu HCV'nin direk etkisi ile oluşur. Steatoz nedeni olabilecek faktörler dikkatli bir şekilde ayıklanıp yapılan değerlendirmelerde önemli orandaki HCV hastasında steatozla karşılaşılmaktadır ve bunun nedeninin virüse özgü sitopatik etki olduğu düşünülmektedir (6,7).

Herşeye rağmen kesin sebep bilinmemektedir. İn vitro çalışmalar ve transgenik fare modellerinde hepatosit içinde yağ birikiminin HCV kor proteinine bağlı olduğunu düşündürür. HCV kor proteini, HDL'nin majör komponenti olan

apoprotein All ile etkileşerek hepatoselüler yağlanmaya neden oluyor olabilir (99).

Diğer öne sürülen hipotez, HCV kor proteini ile hücrel fonksiyonlarda düzenleyici rol alan retinoid X reseptör etkileşimidir (100).

Diğer teori ise, HCV kor proteininin mitokondride oksidatif stresi indüklemesidir (101).

Bütün bu teoriler HCV kor proteini ve hepatositin diğer komponentleri arasında kompleks bir ilişki olduğuna işaret eder. KHC'li hastalarda metabolik steatoz ve HCV bağımlı steatozun hastalığın progresyonuna ne kadar katkıda bulunduğunu tespit etmek çok zordur. Metabolik de olsa HCV bağımlı da olsa fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu için, KHC'li hastaların yönetiminde hepatik steatoz önemli yol göstericidir (93).

Steatozun, fibrozis oluşumuyla ilişkili olarak kronik karaciğer hasarını hızlandırdığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, HCV'li hastalar genellikle alkolik olmayan, yağlı karaciğer hastalarındaki benzer risk faktörlerine (obezite, tip 2 diyabet ve ileri yaş) sahip olduklarından ve bütün bu faktörlerin de fibrozisi arttırdığı bilindiğinden, HCV'deki steatoz ile kronik karaciğer hasarını tam olarak ilişkilendirmek güçtür (5). Çalışmaların çoğu HCV enfeksiyonunda steatozun, enflamasyon ve fibrozis skoru derecesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (7,8,102,103). Grade 3-4 steatozun fibrozis gelişim hızını arttırdığı ileri sürülmektedir (8).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ikinci biyopsilerinde steatoz derecesinin artması daha hızlı fibrozis gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (104). Fakat hastaların çoğunda hafif yağlanma vardır ve hafif yağlanma BMI ve artmış serum TG düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (10).

HCV ile enfekte hastaların %6-18'inde birlikte steatohepatit (SH) görülür. SH yüksek BMI ile ilişkili bulunmuştur ve bu hastalarda ileri derece fibrozis %95 görülürken, sadece steatozis olanlarda %75.5, steatozis olmayanlarda %42.9 oranında fibrozis tespit edilmiştir (105).

2.7.7. Ekstrahepatik Sendromlar

HCV enfeksiyonunun, sadece karaciğeri tutan bir enfeksiyon değil, sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (106). HCV'nin ekstrahepatik bulgularının

çoğu, HCV ile immun sistemin etkileşimi sebebiyle ortaya çıkar. HCV, B lenfositlerine, monositlere ve polimorfonükleer hücrelere afinite gösterir. Humoral ve hücrel immun cevaplar HCV'ye bağlı ekstrahepatik sendromların şekillenmesine neden olur (106). Romatoid faktör, antinükleer antikor, antikardiyolipin antikorlar, antitiroid antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar ile HCV birlikteliği rapor edilmiştir (107,108).

Unutulmaması gereken bir konu, KHC tanısı konulan kişi kadınsa ve serum gamaglobulin düzeyi bariz olarak yüksekse, otoimmun işaretleyicilerinin (ANA, anti-SMA, anti-LKM) istenmesi gerekir. Böyle hastaların bir kısmında otoimmun hepatit bulunabilir ve KHC tanısı konup interferon başlanmasıyla alevlenme olabilmektedir (2). Tablo 2'de HCV ile birliktelik gösteren hastalıklar görülmektedir.

Tablo 2. HCV ile birlikte görülebilen ekstrahepatik manifestasyonlar

HCV İnfeksiyonu ile Güçlü Beraberlik Gösteren Hastalıklar	HCV İnfeksiyonu ile Muhtemel Beraberlik Gösteren Hastalıklar	HCV İnfeksiyonu ile Şüpheli Beraberlik Gösteren Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"> • Esansiyel mikst kriyoglobulinemi, • Membranoproliferatif glomerulonefrit, • Poliarteritis nodosa, • Sjögren sendromu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Porphyria cutanea tarda, • Non-Hodgkin lenfoma, • Otoimmün tiroidit, • Tip II diabet, • Lichen planus, • İdiopatik pulmoner fibrozis, • Otoimmün trombositopeni, • Fibromyalji sendromu, 	<ul style="list-style-type: none"> • Behçet hastalığı, • Romatoid artrit, • Mooren tip korneal ülser, • Hemolitik anemi, • Pankreatit, • Guillian-Barre sendromu, • Antifosfolipid antikor sendromu

2.7.8. Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi

HCV enfeksiyonunda, kriyoglobulinemi prevalansı %13-54'tür. Türkiye'de HCV enfeksiyonu ve kriyoglobulinemi birlikteliği ise %23 olarak bildirilmiştir (108). Sirozlu, uzun süreli enfeksiyona sahip kadın hastalarda sıklığı artmıştır. Esansiyel mikst kriyoglobulinemili hastalardaki HCV prevalansı ise %90 olarak bildirilmiştir (107). Dolaşımda immün kompleksler artar, küçük ve orta çaplı damar duvarlarında depolanır. Kriyoglobulinemiye bağlı en sık lezyon, palpabl purpura şeklinde deri lezyonlarıyla sonuçlanan lökositoklastik vaskülitir. Kriyoglobulinemide halsizlik, çabuk yorulma, artralji, purpura, sistemik vaskülit, lenfositik siyaladenit, periferik nöropati, Raynaud sendromu, glomerulonefrit ve karaciğer hasarı ortaya çıkabilir. Kriyoglobulinemili hastaların ancak %10'u semptomatiktir (109).

2.7.9. Böbrek Hastalıkları

Glomerulonefrit, HCV enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilir. HCV ile birlikte olan renal lezyonlar 3 tiptir, kriyoglobulinemik membranoproliferatif glomerulonefrit, nonkriyoglobulinemik membranoproliferatif glomerulonefrit ve membranöz glomerulonefrit (106). Membranoproliferatif glomerulonefrit, KHC'de en sık görülen renal hastalıktır (110).

2.7.10. Poliarteritis Nodoza

Poliarteritis nodoza'lı hastaların %20'sinde anti-HCV ve bunların ise %5'inde HCV-RNA PCR ile pozitif saptanmıştır (111).

2.7.11. Porfiria Kutanea Tarda

Porfiria Kutanea Tarda'lı hastaların %76'sında anti-HCV antikoru tespit edilmiştir. Karaciğer biyopsisinde, kronik hepatit, siroz ve siderozis gibi değişiklikler mevcuttur. Bir çalışmada Porfiria Kutanea Tarda'lı hastaların tümünde karaciğer dokularında, PCR ile HCVRNA pozitifliği %91 oranında saptanmıştır (108).

2.7.12. B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma

HCV lenfotropik bir virüstur ve lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. HCV ile birlikte görülen B hücreli non-Hodgkin lenfomaların (NHL) çoğu, kriyoglobulinemi zemininde ortaya çıkar (112).

2.7.13. Otoimmün Tiroidit

KHC'li hastalarda, tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi, Basedow Graves hastalığı), hafif tiroid disfonksiyonu veya tiroid hastalığı olmaksızın tiroid antikoru bildirilmiştir. IFN tedavisi esnasında, tiroid fonksiyonlarında bozukluklar gelişebilir. Tedavi öncesi antimikrozomal antikorun pozitif saptanması, daha sonra gelişebilecek tiroid disfonksiyonunun bir habercisi olabilir (106).

2.7.14. Liken Planus ve Eritema Nodosum

Liken planusun dermal ve mukozal tipleri HCV ile birlikte görülebilir. Liken planuslu hastalarda, %35 oranında kronik karaciğer hastalığına rastlanmaktadır (108). Eritema nodozum da HCV ile ilişkili diğer bir cilt lezyonudur (113).

2.7.15. Lenfositik Siyaladenit

Hepatit C enfeksiyonlu hastaların %57'sinin tükürük bezlerinde lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Sjögren sendromuna benzer klinik tablo prevalansı %14'tür (108).

2.7.16. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

HCV'nin immunolojik yolla akciğerde interstisyel dokuda lenfosit subpopülasyonunu etkileyerek fibrozise yol açtığı iddia edilmektedir (108).

2.7.17. Tip II Diyabetes Mellitus

HCV'nin ekstrahepatik manifestasyonları arasında tip II diyabetes mellitus'da bildirilmektedir. HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda diyabetes mellitus sıklığı %83 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Genotip 2a ile enfekte kişilerde diyabetes mellitusun daha sık olduğu bildirilmiştir (114).

2.7.18. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığında HCV sıklığı normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Ocak 2006-Ocak 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran, KHC tanısı alan 102 hasta dahil edildi. KHC tanısında, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)'nin (116) belirlemiş olduğu tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre, 6 aydan daha uzun süre anti-HCV ve HCVRNA pozitifliği kronik hepatit C tanısı koydurdu. KHC tanısı alan olgular, daha önce antiviral ve/veya interferon tedavisi kullanımı, hepatotoksik ilaç kullanımı, karaciğer yağlanması neden olabilecek ilaç kullanımı (kortikosteroid, yüksek doz östrojen, methotrexate, tetrasiklin, amiodaron), son 10 yılda 60 g/gün üzerinde düzenli alkol kullanımı, siroz tanısı ve ek hastalık (HBsAg pozitifliği, HIV pozitifliği, hematolojik hastalık, otoimmün hastalık, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hemokromatozis) varlığında çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Protokolü

KHC'li hastaların dosyalarından retrospektif olarak yaş, cinsiyet, meslek, BMI, beyaz küre, hemoglobin (Hb), hematokrit (HTK), platelet (Plt), PT, aPTT, INR, ALT, AST, ALP, GGT, total protein, albumin, AFP, ferritin, TK, HDL, LDL, VLDL, TG, sedimentasyon, anti-HCV, HCVRNA değerleri tarandı.

Çalışma ile ilgili protokol hazırlanarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay tarihi ve numarası: 27.11.2008/211). Çalışmaya alınan tüm bireylere ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onayları alındı. Taranan değerler "kronik hepatitli hasta izlem formu"na tek tek kaydedildi (EK-1). Hastaların karaciğer biyopsi materyalleri fibrozis, HAI, steatoz dereceleri açısından tek bir patolog tarafından tekrar değerlendirildi. Bütün veriler toplandıktan sonra steatoz derecesi ile karaciğer histopatolojisi, viral yük, kan lipid profili,

biyokimyasal parametreler, KHC'li hastaların demografik özellikleri arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı. Ayrıca kan lipid profili (HDL, LDL, VLDL, TK, TG) ile diğer serum parametreleri (beyaz küre, Hb, Hct, Plt, PT, aPTT, INR, ALT, AST, ALP, GGT, total protein, albümin, AFP, ferritin) ve karaciğer histopatolojisi arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

Tam kan örneği için EDTA içeren tüp, seroloji ve biyokimyasal tetkikler için düz tüp kullanılmıştır. Koagülasyon testleri için %3.2 sodyum sitrat içeren tüpler kullanılmıştır.

3.3 Klinik ve Laboratuvar Parametreler

Hastaların boy ve kilolarına göre kilo (kg)/ boy² (m²) formülü kullanılarak BMI'leri hesaplanmıştır. BMI, 2002 Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre 18.5-24.9 ise normal, 25-29.9 ise kilolu, 30-34.9 ise obez, >35 ise aşırı obez olarak kabul edilip 4 grupta değerlendirilmiştir (117). Hastalar mesleklerine göre ev hanımı, işçi, memur, çiftçi, sağlık çalışanı ve diğer olarak 6 gruba ayrılmıştır. Hastalar, yaşı 50 üzerinde olanlar ve yaşı 50 altında olanlar şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. HCVRNA değerleri realtime PZR ile m2000 (Abbott, Germany) cihazında çalışılmıştır. Anti-HCV, kemilüminesans yöntemi ile vitrosEC (orthoclinical Diagnostics) cihazında 3. jenerasyon anti-HCV kitleri ile çalışılmıştır.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Karaciğer biyopsi materyalleri parafinle kaplandıktan sonra hematoksilen ve eozin, masson-trikrom ve retikülin boyası ile boyanmıştır. Nekroenflamasyon, fibrozis ve steatoz açısından modifiye ISHAK 1995'e (118) göre tek bir patolog tarafından değerlendirme yapılmıştır. Hepatik steatoz, <%1 ise 0 (yok), %1-33 ise 1 (hafif), %33-66 ise 2 (orta), >%66 ise 3 (ağır) olarak gruplandırılmıştır. HAI Tablo 3'de ve fibrozis Tablo 4'deki gibi derecelendirilmiştir. Fibrozis kendi içerisinde 3 gruba ayrılmıştır. Fibrozis evresi, 0-2 ise hafif fibrozis olarak kabul edilmiştir. Fibrozis evresi 2-4 ise orta fibrozis kabul edilmiştir. Fibrozis 4-6 ise ağır fibrozis olarak kabul edilmiştir. HAI kendi içinde 3 alt gruba ayrılmıştır. HAI skoru 0-6 ise hafif, 7-12 ise orta, 13-18 ise ağır olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3. ISHAK 1995'e göre HAI (histolojik aktivite indeksi) evrelendirmesi

Periportal veya periseptal nekroz (piece-meal aktivite)	
Yok	0
Hafif (az sayıda portal alan)	1
Hafif/orta (odaksal ve portal alanların çoğunda)	2
Orta (portal alan çevresinin %50'sinden az)	3
Şiddetli (portal alan çevresinin %50'sinden fazla)	4
Konfluent nekroz	
Yok	0
Odaksal	1
Bazı zon 3 alanlarında	2
Çoğu zon 3 alanlarında	3
Çoğu zon 3 alanlarında ve ender portosantral köprüleşme nekrozu	4
Çoğu zon 3 alanlarında ve çok sayıda portosantral köprüleşme nekrozu	5
Multiasiner nekroz	6
Odaksal nekroinflamatuvar reaksiyon	
Yok	0
Onluk büyütmede bir veya daha fazla	1
Onluk büyütmede 2-4 odak	2
Onluk büyütmede 5-10 odak	3
Onluk büyütmede 10 odaktan fazla	4
Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif ve bazı portal alanlarda	1
Orta şiddette ve bazı portal alanlarda	2
Orta/belirgin tüm portal alanlarda	3
Belirgin tüm portal alanlarda	4

Tablo 4. ISHAK 1995'e göre fibrozis evrelemesi

Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme (septalı veya septasız)	1
Çoğu portal alan yukarıdaki gibi	2
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve ender P-P köprüleşme fibrozisi	3
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve belirgin P-P köprüleşme fibrozisi	4
Belirgin P-P(portoportal) köprüleşme fibrozisi ve ender nodül	5
Olası veya kesin siroz	6

3.5. İstatistiksel Analiz

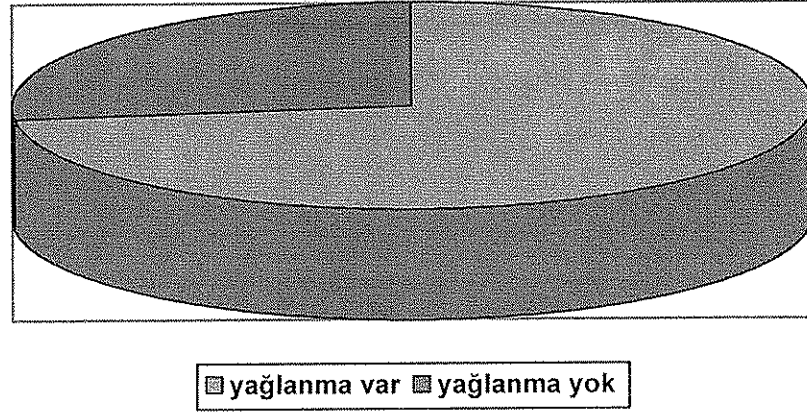
Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemesinde, değişkenler, ortalama, standart sapma, frekans ve yüzdelerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun ölçümsel değişken ortalamalarının karşılaştırılması için ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında “tek yönlü varyans analizi” (one-way ANOVA), ANOVA ile anlamlı fark bulunan değişkenlerde alt grupların arasındaki farkların yorumlanması için alt grupların ikili kıyaslamalarında da “post-hoc Tukey HSD” testi kullanılmıştır.

Yorumlamalarda anlamlılık sınırı $p < 0.05$ alınmıştır.

Biyoistatistiksel çözümlemelerde SPSS (sürüm: 11.5) paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların serolojik, biyokimyasal, virolojik özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir. 64 (%62.7) kadın, 38 (%37.3) erkek olmak üzere toplam 102 hastanın yaş ortalaması 48.5 ± 10.3 idi. Kadın hastaların yaş ortalamaları 50.27 ± 8.86 , erkek hastaların yaş ortalaması 45.53 ± 11.87 olarak tespit edilmiştir. Hastaların 56 (%54.9)'sının yaşı 50'nin üzerinde, 46 (%45.1)'sının yaşı 50'nin altındaydı. Hastaların 37 (%36.3)'si normal kilolu, 38 (%37.3)'i fazla kilolu, 17 (%16.7)'si obez, 10 (%9.8)'u aşırı obezdi. Hastaların %73'ünde hepatik steatoz tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 2. KHC'li hastalarda karaciğerde steatoz oranı

Tablo 5. KHC'li hastaların serolojik, biyokimyasal, virolojik özellikleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Beyaz küre (hcr/ μ l)	2240	18130	6982.65	2242.465
Hemoglobin (g/dL)	9.9	17.7	14.324	1.5278
Hematokrit (%)	29	50	42.32	3.810
Platelet (hcr/ mm^3)	47000	2840000	251088.24	270832.201
PT	11.0	17.6	13.497	1.1370
aPTT	22.9	44.8	31.149	4.1519
INR	0.89	1.47	1.0534	0.11311
ALT (u/L)	11	274	78.87	53.574
AST (u/L)	12	211	61.66	39.755
ALP (u/L)	40	381	169.52	81.897
GGT (u/L)	8	249	55.95	47.358
Total protein (g/dl)	6.9	9.7	7.875	0.5554
Albumin (g/dl)	2.7	5.4	4.130	0.4694
AFP (ng/ml)	1.1	63.4	4.918	8.1742
Ferritin (ng/ml)	2.9	437.0	103.202	91.8393
TK (mg/dl)	78	256	151.97	35.227
HDL (mg/dl)	14	77	45.51	13.830
TG (mg/dl)	41	537	115.99	69.340
VLDL (mg/dl)	8	107	23.18	13.819
LDL (mg/dl)	11	148	81.37	29.715
Sedimentasyon (mm/h)	2	59	17.76	13.716
HCVRNA (i.u/ml)	1381	239000000	5355262.07	2.387E7

Steatozu ağır olan 4 hasta olduğu için, bu hastalar orta düzeyde steatoz olan gruba dahil edildi. Steatoz gruplarına göre hastaların demografik özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir. Steatoz gruplarına göre serum biyokimyasal, virolojik ve demografik parametrelerinin karşılaştırılması tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik özelliklerinin steatoz derecesine göre dağılımı

Steatoz	Yok, n (%)	Hafif, n (%)	Orta-ağır, n (%)
Cins			
Erkek	16 (59.3)	13 (27.1)	9 (33.3)
Kadın	11 (40.7)	35 (72.9)	18 (66.7)
BMI			
Normal(18.5-24.9)	15 (55.6)	15 (31.3)	7 (25.9)
Kilolu(25-29.9)	11 (40.7)	15 (31.3)	12 (44.4)
Obez(30-34.9)	0 (0)	13 (27.1)	4 (14.8)
Aşırı obez (35>)	1 (3.7)	5 (10.4)	4 (14.8)
Yaş			
>50	11 (40.3)	27 (56.3)	18 (66.7)
<50	16 (59.3)	21 (43.8)	9 (33.3)
Meslek			
Ev hanımı	10 (37)	34 (70)	18 (66.7)
İşçi	4 (14.8)	5 (10.4)	4 (14.8)
Memur	3 (11.1)	2 (4.2)	0 (0)
Çiftçi	1 (3.7)	1 (2.1)	1 (3.7)
Sağlık	0 (0)	1 (2.1)	0 (0)
Diğer	9 (33.3)	5 (10.4)	4 (14.8)

Tablo 7. Steatoz gruplarında demografik, virolojik ve biyokimyasal verilerin ortalama değerleri

Steatoz	Yok (± SD)	Hafif (± SD)	Orta-ağır (± SD)	p
Yaş	45.00 (11.53)	49.73 (8.71)	49.81 (11.15)	0.119
BMI (kg/m ²)	25.17 (4.31)	28.72 (5.83)	29.41 (5.73)	0.009
Beyazküre (hcr/μl)	7348.5 (2816.8)	6938.75 (1965)	6694.81 (2094.4)	0.558
Hemoglobin (g/dL)	14.67 (1.28)	13.85 (1.55)	14.82 (1.52)	0.011
Hematokrit (%)	42.81 (2.88)	41.33 (4.14)	43.56 (3.66)	0.036
Platelet (hcr/mm ³)	260074 (68888)	276895 (387294)	196222.2 (67850)	0.46
PT	13.60 (1.02)	13.46 (0.95)	13.46 (1.53)	0.863
aPTT	30.99 (3.26)	30.82 (4.49)	31.90 (4.36)	0.542
INR	1.04 (0.12)	1.04 (0.09)	1.08 (0.14)	0.298
ALT (u/L)	61.15 (50.78)	85.44 (57.87)	84.93 (45.53)	0.134
AST (u/L)	47.26 (28.75)	67.08 (45.38)	66.41 (36.01)	0.089
ALP (u/L)	160.30 (79.09)	178.85 (79.82)	162.15 (89.32)	0.558
GGT (u/L)	31.81 (17.72)	56.60 (55.18)	78.93 (41.71)	0.001
Total protein (g/dl)	7.73 (0.46)	7.86 (0.57)	8.04 (0.59)	0.12
Albumin (g/dl)	4.32 (0.5)	4.05 (0.44)	4.08 (0.45)	0.04
AFP (ng/ml)	2.85 (2.07)	5.09 (7.73)	6.67 (11.82)	0.226
Ferritin (ng/ml)	105.63 (98.81)	91.86 (81.72)	120.93 (101.8)	0.42
TK (mg/dl)	149.67 (34.01)	152.48 (38.67)	153.37 (30.87)	0.921
HDL (mg/dl)	49.07 (15.03)	44.83 (14.44)	43.15 (10.9)	0.262
TG (mg/dl)	96.70 (30.88)	120.98 (83.55)	126.41 (67.53)	0.231
LDL (mg/dl)	19.37 (6.16)	24.13 (16.66)	25.30 (13.44)	0.235
LDL (mg/dl)	77.67 (28.12)	81.46 (33.24)	84.93 (24.79)	0.672
Sedimentasyon (mm/h)	14.44 (14.96)	19.90 (13.1)	17.30 (13.3)	0.252
HCVRNA (i.u/ml)		2812520 (4067785.8)	3474864 (3892024)	0.268

Hastaların 27 tanesinin karaciğer biyopsilerinde steatoz tespit edilmedi. Steatoz olmayan grubun yaş ortalaması 45 ± 11.53 idi. 48 hastada hafif steatoz vardı. Hafif steatoz olan grubun yaş ortalaması 49.7 ± 8.7 olarak tespit edildi. Biyopsilerin 27 tanesinde orta-ağır düzeyde steatoz vardı. Steatoz orta-ağır olan grubun yaş ortalaması 49.8 ± 11.15 idi. Steatoz grupları arasında yaş açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Steatoz derecesi ile fibrozis evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0.001$). Yapılan ikili kıyaslamalarda, steatoz derecesi orta-ağır olan grubun fibrozis derecesi, steatoz olmayan grubun fibrozis derecesinden daha ileri bulundu ($p=0.00$). Steatozu orta-ağır olan grubun fibrozis derecesi, steatozu hafif olan grubun fibrozis derecesinden daha ileri bulundu ($p=0.02$). Steatozu hafif olan grup ile steatoz olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p=0.08$). Steatoz derecesi ile HAI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0.001$). Steatozu orta-ağır olan grup ile steatoz olmayan ve hafif olan grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00$, $p=0.04$). Steatozu hafif olan grupla steatoz olmayan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Steatoz derecesi arttıkça HAI'de artmaktaydı. Hepatik steatoz ile hepatik fibrozis ve HAI arasındaki ilişki Tablo 8'de ve Şekil 3 ile Şekil 4'de gösterilmiştir.

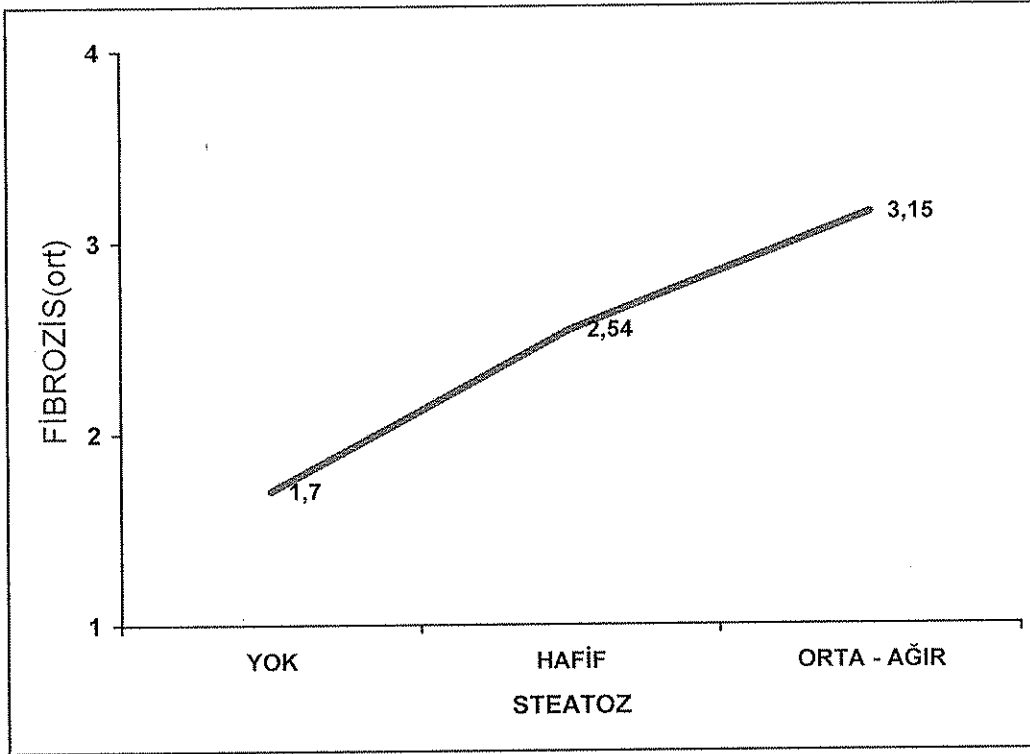
Kadın cinsiyetteki hepatik steatoz derecesi, erkek cinsiyetteki hepatik steatoz derecesine göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha ileri idi ($p=0.01$). Cinsiyet ile steatoz ilişkisi Şekil 5'de görülmektedir.

Steatoz olmayan grubun BMI ortalaması 25.17, hafif steatoz olan grubun BMI ortalaması 28.7, orta-ağır derecede steatoz olan grubun BMI ortalaması 29.41 olarak hesaplandı. Steatoz derecesine göre yapılan karşılaştırmada, steatoz derecesi ile BMI değerleri arasında Şekil 6'da görüldüğü gibi istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0.009$). Yapılan ikili kıyaslamalarda, steatoz olmayan grubun BMI ortalamaları ile hafif steatoz olan grubun BMI ortalamaları arasında, yine steatoz olmayan grubun BMI ortalamaları ile orta-ağır derecede steatoz olan grubun BMI ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$, $p=0.01$). Steatozu hafif olan grup ile steatozu orta-ağır olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.8$).

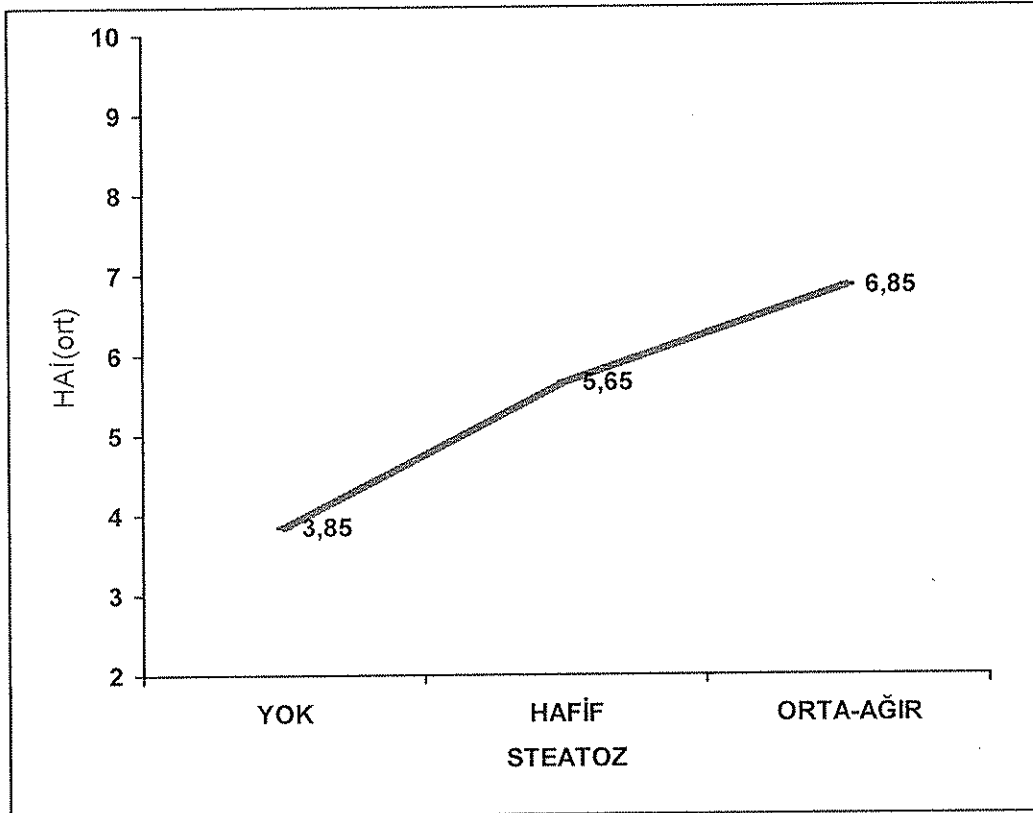
HCVRNA değerleri ile hepatik steatoz arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0.26$). Serum TG, TK, LDL, HDL, VLDL değerleri ile hepatik steatoz arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.23$, $p=0.92$, $p=0.26$, $p=0.67$, $p=0.23$). Hemogloblin ve hematokrit değerleri ile hepatik steatoz arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0.011$, $p=0.036$). Hb ve Htc değerlerine göre yapılan ikili kıyaslamalarda, orta-ağır derece steatozu olan grubun Hb ve Htc değerleri, hafif derecede steatozu olan grubun Hb ve Htc değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0.02$, $p=0.03$). GGT değerleri ile hepatik steatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). GGT değerleri, steatozu orta-ağır olan grupta, steatozu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p=0.001$). Albümin değerleri ile hepatik steatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.04$). Yapılan ikili kıyaslamada, steatoz hafif olan grubun albümin değerleri, steatoz olmayan grubun albümin değerlerinden daha düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.03$). GGT ve albümin değerleri ile steatoz arasındaki ilişki Şekil 7 ve 8'de görülmektedir.

Tablo 8. Fibrozis ve HAI ile steatoz arasındaki ilişki

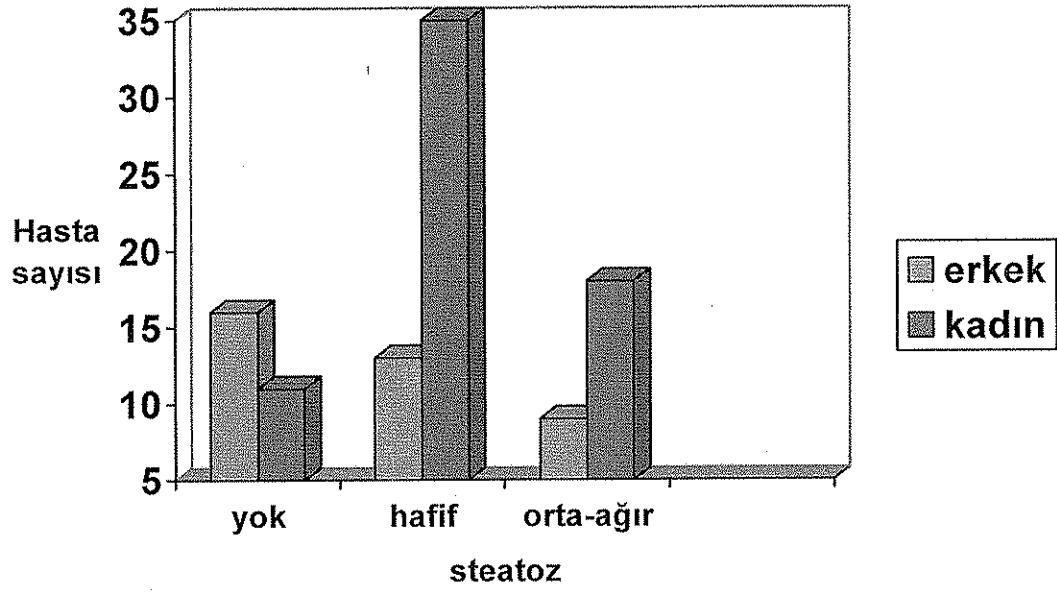
Steatoz	Fibrozis ort. (\pm SD)		p	HAI ort (\pm SD)		p
Yok (<%1)	1.70	(0.91)	0.001	3.85	(1.65)	0.001
Hafif (%1-33)	2.54	(1.27)		5.65	(2.11)	
Orta-ağır (>%33)	3.15	(1.48)		6.85	(1.85)	



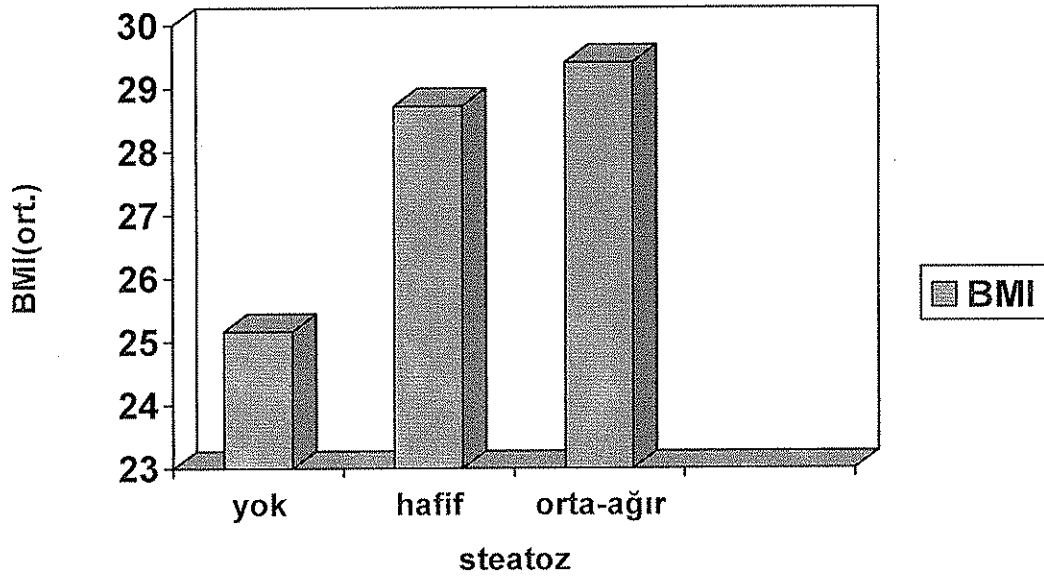
Şekil 3. Fibrozis ile steatoz arasındaki ilişki



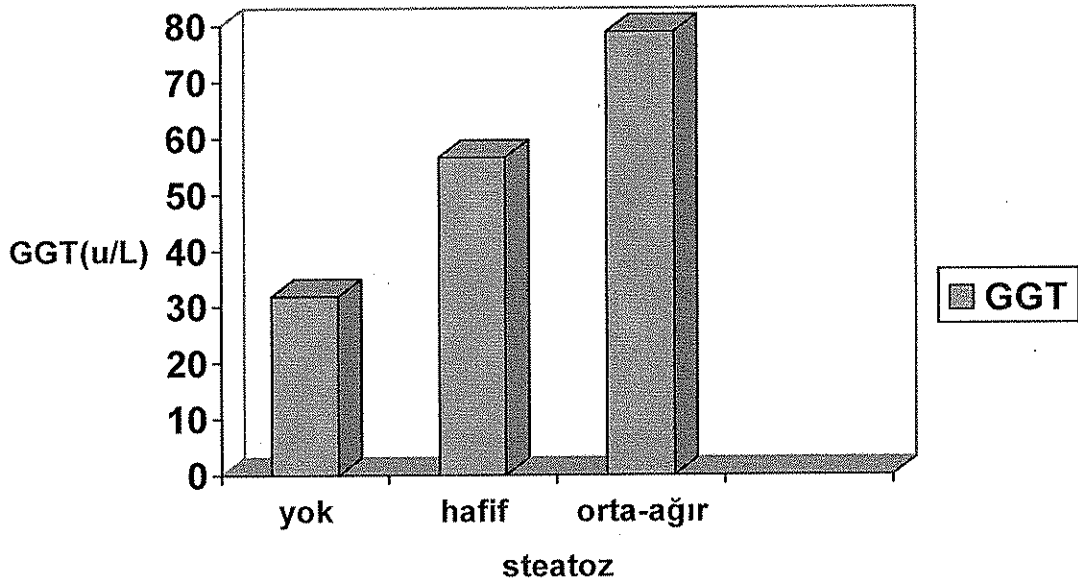
Şekil 4. HAI ile steatoz arasındaki ilişki



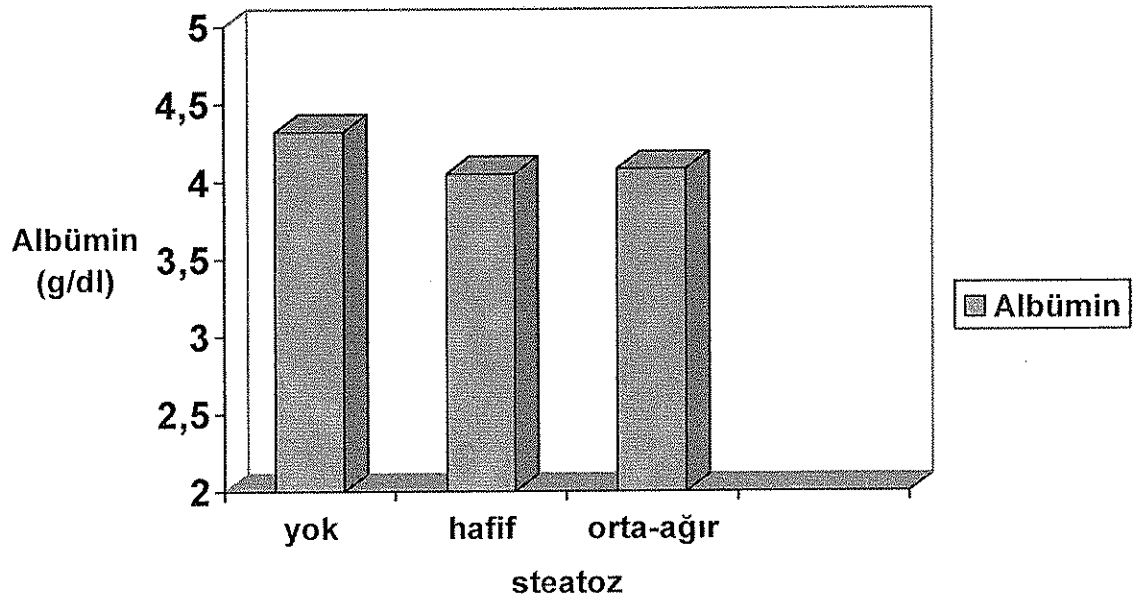
Şekil 5. steatoz ile cinsiyet ilişkisi



Şekil 6. Steatoz ile BMI arasındaki ilişki



Şekil 7. Steatoz ile GGT ilişkisi



Şekil 8. Steatoz ile albümin ilişkisi

Hafif fibrozis olan grupta 24 hasta mevcuttu. Orta fibrozis olan grupta 50 hasta mevcuttu. Ağır fibrozis olan grupta 28 hasta mevcuttu. Hafif fibrozis olan grubun yaş ortalaması 43.7 ± 9.8 , orta fibrozis olan grubun yaş ortalaması 49.3 ± 10.8 , ağır fibrozis olan grubun yaş ortalaması 51.18 ± 8.4 idi. Ağır fibrozis

olan grubun yaş ortalaması, hafif fibrozis olan grubun yaş ortalamasından daha büyük bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$). Hastaların fibrozis gruplarına göre demografik özellikleri ile kan lipid profilleri Tablo 9 ve 10'da görülmektedir.

Tablo 9. Fibrozis gruplarında demografik ve biyokimyasal verilerin ortalama değerleri

Fibrozis	Hafif n=24 (\pm SD)	Orta n=50 (\pm SD)	Ağır n=28 (\pm SD)	p
Yaş	43.71 (9.83)	49.30 (10.87)	51.18 (8.42)	0.023
Cins				
Erkek	9 (37.5)	24 (48.0)	5 (17.9)	0.03
Kadın	15 (62.5)	26 (52.0)	23 (82.1)	
BMI	26.58 (5.39)	27.76 (5.34)	29.50 (6.24)	0.168
TK (mg/dl)	144.29 (40.96)	155.14 (32.68)	152.89 (34.69)	0.462
HDL(mg/dl)	46.63 (15.89)	45.28 (12.14)	44.96 (15.22)	0.901
TG (mg/dl)	109.13 (57.7)	117.16 (61.97)	119.79 (90.11)	0.849
VLDL (mg/dl)	21.83 (11.6)	23.40 (12.34)	23.93 (17.92)	0.853
LDL (mg/dl)	75.83 (32.49)	84.60 (27.68)	80.36 (31.09)	0.487

Tablo 10. Hastaların demografik özelliklerinin fibrozis derecesine göre dağılımı

Fibrozis	Hafif n (%)	Orta n (%)	Ağır n (%)
Cins			
Erkek	9 (37.5)	24 (48)	5 (17.9)
Kadın	15 (62.5)	26 (52)	23 (82.1)
BMI			
Normal(18.5-24.9)	11 (45.8)	16 (32)	10 (35.7)
Kilolu(25-29.9)	8 (33.3)	24 (48)	6 (21.4)
Obez(30-34.9)	4 (16.7)	6 (12)	7 (25)
Aşırı obez (>35)	1 (4.2)	4 (8)	5 (17.9)
Yaş			
50>	8 (33.3)	28 (56)	20 (71.4)
50<	16 (66.7)	22 (44)	8 (28.6)
Meslek			
Ev hanımı	14 (58.3)	26 (52)	22 (78.6)
İşçi	3 (12.5)	7 (14)	3 (10.7)
Memur	3 (12.5)	1 (2)	1 (3.6)
Çiftçi	1 (4.2)	2 (4)	0 (0)
Sağlık	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)
Diğer	3 (12.5)	14 (28)	1 (3.6)

Fibrozis evresi, kadın cinsiyette, erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha ileri bulundu ($p=0.03$). Fibrozis hafif ve ağır olan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kadın cinsiyet hakimiyeti tespit edildi ($p=0.03$).

Fibrozis ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.16$).

HAI'ye göre hastaların demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 11 ve 12'de görülmektedir.

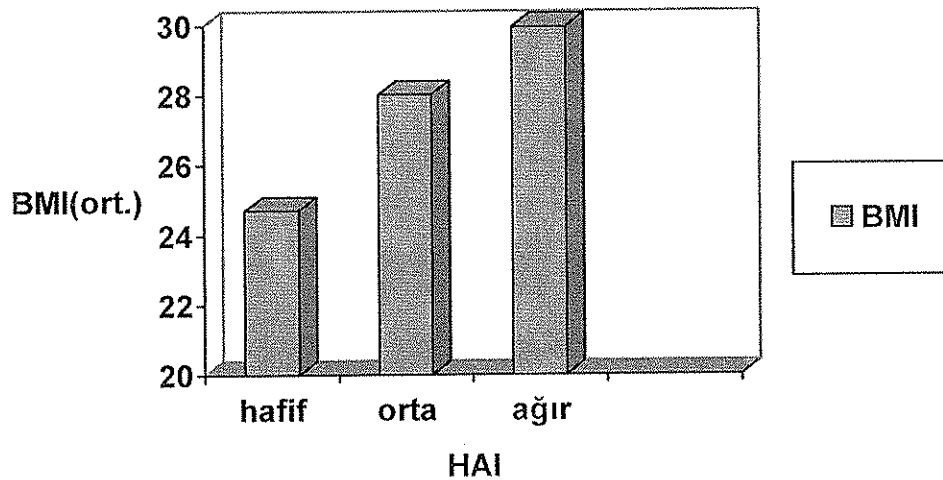
Tablo 11. HAI gruplarında demografik ve biyokimyasal verilerin ortalama değerleri

HAI	Hafif (\pm SD) n=24	Orta (\pm SD) n=50	Ağır (\pm SD) n=28	p
Yaş	44.50 (11.9)	48.11 (10)	51.51 (8.8)	0.039
Cins				
Erkek	12 (54.5)	19 (42.2)	7 (20)	0.02
Kadın	10 (45.5)	26 (57.8)	28 (80)	
BMI	24.70 (5.04)	28.01 (4.5)	29.94 (6.4)	0.002
TK (mg/dl)	153.95 (45.76)	148.11 (32.5)	155.69 (31.45)	0.611
HDL(mg/dl)	44.64 (14.38)	44.84 (14.48)	46.91 (12.89)	0.762
TG (mg/dl)	117.32 (79.55)	119.09 (78.7)	111.17 (48.1)	0.877
VLDL (mg/dl)	23.41 (15.9)	23.82 (15.66)	22.20 (9.59)	0.872
LDL (mg/dl)	81.36 (37.6)	79.56 (29.6)	83.71 (24.58)	0.827

Tablo 12. Hastaların demografik özelliklerinin HAI derecesine göre dağılımı

HAI	Hafif, n (%)		Orta, n (%)		Ağır, n (%)	
Cins						
Erkek	12	(54.5)	19	(42.2)	7	(20)
Kadın	10	(45.5)	26	(57.8)	28	(80)
BMI						
Normal(18.5-24.9)	14	(63.6)	12	(26.7)	11	(31.4)
Kilolu (25-29.9)	5	(22.7)	24	(53.3)	9	(25.7)
Obez (30-34.9)	3	(13.6)	6	(13.3)	8	(22.9)
Aşırı obez (>35)	0	(0)	3	(6.7)	7	(20)
Yaş						
>50	8	(36.4)	23	(51.1)	25	(71.4)
<50	14	(63.6)	22	(48.9)	10	(28.6)
Meslek						
Ev hanımı	9	(40.9)	26	(57.8)	27	(77.1)
İşçi	3	(13.6)	7	(15.6)	3	(8.6)
Memur	4	(18.2)	1	(2.2)	0	(0)
Çiftçi	1	(4.5)	1	(2.2)	1	(2.9)
Sağlık	0	(0)	0	(0)	1	(2.9)
Diğer	5	(22.7)	10	(22.2)	3	(8.6)

HAI ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.002$). Yapılan ikili kıyaslamada, HAI ağır olan grubun BMI ortalaması, HAI hafif olan grubun BMI ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.002$). HAI orta olan hastaların BMI ortalamaları, HAI hafif olan grubun BMI ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.05$). HAI ile BMI arasındaki ilişki Şekil 9'da görülmektedir.

**Şekil 9.** HAI ile BMI ilişkisi

5. TARTIŞMA

Hepatit, virüslerin, toksinlerin, kimyasal maddelerin, otoimmün olayların veya bakterilerin neden olduğu karaciğer enflamasyonudur. Klinikte görülen hepatitlerin büyük çoğunluğu virüslere bağlıdır. Viral hepatitler genellikle akut, kendi kendine düzelen bir hastalık olarak görülür. Fakat daha az olarak, devam eden hasar, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğine yol açabilen kronik enflamasyona neden olur.

Hepatik steatoz, kronik HCV enfeksiyonu seyrinde normal populusyona göre daha sık görülmektedir. HCV enfeksiyonu olan bireylerin %50'den fazlasında hepatic steatoz gözlenmektedir. Bu oran literatürde %40-86 arasında değişmektedir (Tablo 13) (119). Genel populusyon ile karşılaştırıldığında KHC'li hastalarda hepatic steatoz 2.5 kat daha fazla gözlenmektedir. Çalışmamızda, hepatic steatoz literatürlerle uyumlu olarak %73 oranında gözlenmiştir.

Tablo 13. Kronik Hepatit C'li hastalarda steatoz sıklığının dağılımı

Araştırmacı,yıl	Steatoz (%)
Mihm, 1997	86
Czaja, 1998	52
Hourigan, 1999	61
Rubbia-Brandt, 2000	40
Adinolfi, 2001	48
Monto, 2002	58
Westin, 2002	42
Hui, 2002	73
Castera, 2003	54
Poynard, 2003	65
Asselah, 2003	46
Rubbia-Brandt, 2004	42
Patton, 2004	48
Toplam	55

KHC'li hastalarda hepatik steatoz, metabolik ve HCV kaynaklı olarak 2 formda karşımıza çıkmaktadır. Metabolik ve HCV'ye bağlı faktörlerin kompleks ilişkileri steatoz oluşumunda etkilidir.

Metabolik steatoz, metabolik sendrom olarak adlandırılan obezite, hiperlipidemi ve insülin direnci birlikteliğine bağlı olarak gelişebildiği gibi obezite, ilaç kullanımı, hiperlipidemi, alkol kullanımı, tip 2 DM gibi faktörlere bağlı olarak da gelişebilir. TG birikimi teorisine göre, periferik insülin direnci lipoliz artışına ve serbest yağ asitlerinin karaciğer hücresine girişinin artmasına neden olur. Bu olay, hepatositlerde TG birikimine ve sonuçta hepatik steatoza neden olur (7,120). KHC'li hastalara kilo verdirmenin hepatik steatozda düzelmeye neden olduğu, hatta hepatik fibrozis derecesinde de düzelmeye sağladığının tespit edilmesi, steatozun metabolik nedenli olabileceğini telkin etmektedir (121).

Hepatik steatozun diğer formu HCV'nin direk etkisi ile oluşur. Steatoz nedeni olabilecek metabolik faktörler dikkatli bir şekilde ayıklanıp yapılan değerlendirmelerde önemli orandaki KHC hastasında hepatik steatozla karşılaşılmaktadır. Bunun nedeninin virüse özgü sitopatik etki olabileceği düşünülmektedir (6,122). Son zamanlarda KHC'li hastalarda yapılan bir çalışmada, steatozun karaciğerde HCV kor proteini ile ilişkili olduğu ve HCV kor proteininin, hücre kültürlerinde stoplazmada lipid damlacıklarının yüzeyinde tutunduğu tespit edilmiştir (123,124). Genotip 1 virüsle yapılan bir in vitro çalışmada, HCV kor proteininin mikrozomal TG transfer proteini aktivitesini inhibe ederek hepatosit dışına VLDL sekresyonunu inhibe ettiği ve bunun steatozu artırdığı bulunmuştur (125). Sabile ve ark.'nın (99) öne sürdükleri hipotezde, HCV kor proteininin HDL'nin major komponenti olan apolipoprotein All ile ilişkisi olup, hepatik steatoza neden olabilir görüşü mevcuttur. Hourigan ve ark. (102), lipid metabolizmasında görevli hücrelerde transkripsiyonu düzenleyen retinoid X reseptör ile HCV kor proteini arasındaki ilişkinin hepatik steatoza neden olabileceğini tespit etmişlerdir.

Nasıl olursa olsun, genotip 3 başta olmak üzere HCV'nin hepatosit içinde tüm genotiplerde hepatik steatoza neden olduğu araştırmacılar tarafından kabul görmektedir (119).

Metabolik de olsa HCV bağımlı da olsa, fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu için hepatik steatoz, KHC'li hastaların yönetiminde önemli yol göstericidir. Hepatik steatozun, fibrozis oluşumuyla ilişkili olarak karaciğer hasarını hızlandırdığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, KHC'li hastalar genellikle yağlı karaciğer hastalarındaki benzer risk faktörlerine (obezite, tip 2 diyabet ve ileri yaş) sahip olduklarından ve bütün bu faktörlerin de karaciğerde fibrozisi arttırdığı bilindiğinden, KHC'li hastalarda hepatik steatozun yol açtığı kronik karaciğer hasarının viral yada metabolik nedenli olup olmadığının ayrımını yapabilmek çok zor gibi görünmektedir. Çalışmamızda, hepatik steatoz yapabilecek diğer metabolik risk faktörleri (diyabet, alkol kullanımı, steatoza neden olabilecek ilaç kullanımı, ek hastalığı olan hastalar) olan KHC'li hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sadece BMI yüksekliği ve kan lipid yüksekliği olan KHC'li hastalar çalışma dışında bırakılmamıştır. Böylece daha homojen bir hasta popülasyonu oluşturularak BMI ve kan lipid parametrelerinin hepatik steatoz oluşumuna katkısının ne kadar olduğunun daha net ortaya konması amaçlanmıştır.

KHC'li hastalarda yapılan çalışmalarda, hepatik steatozun fibrozis derecesiyle ilişkili olduğu ve hepatik steatozun karaciğerde fibrozis derecesini arttırdığı tespit edilmiştir (8,103). KHC enfeksiyonunda hepatik steatozun hepatik fibrozis derecesiyle ilişkili olduğu birçok yayında gösterilmiştir (7,126). Grade 3-4 hepatik steatozun hepatik fibrozis gelişim hızını arttırdığı ileri sürülmektedir (5). Leandro ve ark. (127) yaptıkları 10 merkezli bir metaanalizde, KHC'li hastalarda hepatik steatoz %50.9 bulunmuştur ve çalışmada hepatik steatozun hepatik fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Literatürde, hepatik steatozun fibrozis üzerinde etkisinin olmadığına dair birçok çalışmada mevcuttur (5,128-133). Hepatik steatoz ile fibrozis arasında ilişki bulunmayan çalışmaları incelediğimizde, hastaların yaklaşık %40'ında kilo fazlalığı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, hastaların %65'inde kilo fazlalığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni, çalışma yaptığımız bölgede yaşayan KHC'li hastaların beslenme alışkanlıklarının karbonhidrat ve yağ ağırlıklı olması olabilir.

Çalışmamızda, hepatik steatoz derecesi ile hepatik fibrozis derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Steatoz artışı ile fibrozisin arttığı tespit

edilmiştir. Literatürlerin çoğunluğunun da desteklediği gibi, ister viral ister hastaya bağlı faktörlerden kaynaklansın, hepatik steatoz karaciğerde fibrozisin ilerlemesini hızlandırmaktaydı. Ne yazık ki, KHC'li hastaların yönetiminde, klinisyenler tarafından fibrozis ve HAI çok önemli yol gösterici faktörler olarak değerlendirildiği halde, hepatik steatoz derecesine gerektiği kadar önem verilmemekteydi.

Yapılan çalışmalarda, BMI hepatik steatoz derecesi ile ilişkili bulunmuştur (126,134,132). Giannini ve ark.'nın (133) KHC'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, BMI ile hepatik steatoz derecesi arasında ilişki olmadığı öne sürülmektedir. Bizim çalışmamızda ise, obezitenin hepatik steatoz için çok önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, literatürün çoğunluğu ile uyumlu olarak BMI ile hepatik steatoz derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Sonuçlarımız, KHC'li hastalarda normal üstü kilonun hepatik fibrozis derecesinin önemli bir belirteci olduğunu göstermiştir. İlişkinin nedeni, obeziteye bağlı gelişen hepatik steatozun oksidatif strese neden olup lipid peroksidasyon ürünlerini arttırması, artan lipid peroksidasyon ürünlerinin de hepatik kollajen sentezini arttırarak fibrozise neden olması şeklinde açıklanabilir (129). Bu sonuçlar gösteriyor ki, BMI'leri yüksek KHC'li hastalara kilo verdirmek, hepatik fibrozis progresyonunu önemli oranda yavaşlatacaktır. KHC'li hastaların antiviral tedavileri ile birlikte kilo kontrolü tedaviye yanıtı olumlu şekilde etkileyecektir.

Bazı çalışmalarda, TK ve TG değerleri ile hepatik steatoz arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (134). Bazı yayınlarda ise, hepatik steatoz ile TG ve TK ilişkisinin olmadığı savunulmaktadır (129). Çalışmamızda, TG, HDL, VLDL, TK ve LDL değerleri ile hepatik steatoz arasında ilişki bulunmamıştır. Periferik insülin direncine bağlı olarak lipolizde artış, buna bağlı serbest yağ asitlerinin hepatosite girişinin artışı, sonuçta hepatosit içinde TG birikimi ve steatoz oluşumu teorisi ile bizim bulgularımızın uyumsuzluğu, TG birikim teorisini desteklememiştir. Hasta popülasyonumuzun diyabetli, insülin direnci olabilecek hastalardan arındırılmış olması, kan lipidleri ile steatozun ilişkili bulunmamasını açıklayabilir. Bizim sonuçlarımız, serum lipid parametrelerinin karaciğer histopatolojisi hakkında bir fikir veremeyeceğini göstermiştir.

HCV, hepatosit içine girebilmek için LDL, VLDL, HDL reseptörlerini kullanır (135). HCV-RNA serumda LDL ile taşınır ve LDL içerisinde immünglobinlerin etkilerinden korunur (136,137). KHC'li hasta serumunda lipoproteinlerin, lipoprotein lipaz ile harap edilmesi sonrası viral yükün azaldığı tespit edilmiştir (138). LDL aferezi yapılan KHC'li hastaların viral yüklerinde ciddi azalma tespit edilmiştir (135). Tam tersini savunan hipotezlerde mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, KHC'nin erken safhalarında hipolipoproteinemi olacağı iddia edilerek, lipoproteinlerin HCV ile yarışmalı inhibisyona girdiği hipotezi ortaya atılmıştır (139,140). Yüksek LDL değerlerinin hepatositleri HCV'den koruduğu iddia edilmiştir (141). Bunlar gibi literatürde birbirine çok zıt birçok görüş mevcuttur. Çalışmamızda, kan lipid parametreleri ile HCV-RNA arasında negatif yada pozitif herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Hastaya bağlı faktörler, HCV'ye bağlı faktörler ve kan lipid değerlerinin, HCV üzerine olan etkilerinin ne kadar olduğunun ayırımını yapmak çok zor gibi görünmektedir. HCV-RNA ile kan lipid parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunan çalışmalarda hasta popülasyonunda, HCV-RNA'yı etkileyebilecek birçok metabolik ve viral faktör birlikte değerlendirilmiş ve bu faktörlerden hangisinin HCV-RNA düzeyine ne kadar etkisinin olduğu bilinmemektedir. Çalışmamızda, HCV-RNA ve kan lipid parametrelerini etkileyebilecek faktörlerden mümkün olduğu kadar arındırılmış bir hasta grubu kullanıldığı için, HCV-RNA ile kan lipid parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmamış olabilir.

Çalışmamızda, hepatik steatoza neden olabilecek konakçı faktörleri (BMI>27, TG>170) hariç tutulduğunda, geriye kalan 41 hastanın 26'sında (%63) hepatik steatoz olması, steatoz oluşumunda HCV'nin direkt etkisinin olduğunu destekler niteliktedir. Literatürde benzer çalışmalarda bu oran %30-40 arasında değişmektedir (142). Aradaki bu fark, genotip, viral yük, hastaya bağlı faktörler gibi virüse ve konakçıya ait faktörlerdeki değişikliklerden kaynaklanabilir. Çalışmamızda, virüs genotipi bakılmamıştır. Çünkü ülkemiz ve bölgemizdeki KHC'li hastaların büyük bölümünün genotip 1b olduğu bilinmektedir (143). Bazı çalışmalarda genotip 3 virüs taşıyan KHC'li hastalarda hepatik steatoz diğer genotiplerdekinden daha fazla bulunmuştur, fakat Türkiye'de genotip 3 çok seyrek görülen bir genotip olduğu için, bu durumun bizim için pratik bir önemi yoktu. Lagging ve ark.'nın (144) 358 KHC'li hasta ile

genotipleme dikkate alınmadan yaptıkları bir çalışmada, HCV-RNA değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir. Masarone ve ark.'nın (145) çalışmalarında da benzer şekilde KHC'li genotip 1b hastalarda HCV-RNA değerleri ile hepatik steatoz ilişkisi gösterilememiştir. Sonuç olarak, literatürün büyük bölümünde HCV-RNA değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında ilişki bulunmamıştır (146). Bizim çalışmamızda, HCV-RNA değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sonuçlarımız, HCV'nin hepatik steatoz üzerinde direkt etkisi olabileceğini düşündürmekle birlikte, hastaya bağlı metabolik faktörlerin hepatik steatoz üzerinde majör rol oynadığı görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, hepatik steatoz derecesinin kadın ve erkek cinsiyette farklı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (128,147,148). Bizim çalışmamızda ise, kadın cinsiyette hepatik steatoz derecesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha ileri bulundu. Bölgemizde, kadın cinsiyetteki KHC'li hastaların kilo kontrolüne daha fazla dikkat edilmesi, kilo kontrol programlarının düzenlenmesi ve dengeli diyet uygulanması gerektiğini düşünüyoruz. Böylece antiviral tedaviye yanıt oranları artabilecektir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılabilir.

Obezitenin artmış ALT değerleri için bağımsız risk faktörü olduğu, bunun da fibrozis progresyonunun prediktörü olduğu gösterilmiştir (122,149). KHC'li hastalarda hepatik steatoz mekanizmalarını araştırmak için yapılan çalışmalarda, ALT değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (134,142). Bizim çalışmamızda, Köklü ve ark.'nın (128) çalışmalarına benzer şekilde, ALT değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda, BMI ile ALT değerleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sumida ve ark.'nın (147) çalışmalarında, AST ve trombosit değerleri hepatik steatozun bağımsız prediktörleri olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, AST ve plt. değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında ilişki bulunmamıştır. Literatürde sonuçlarımızı destekleyecek birçok çalışma tespit edilmiştir (128,130,134,148).

GGT değerleri hepatik steatoz derecesi ile ilişkili olabilir (150). Çalışmamızda, GGT değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında ilişki

bulunmuştur. GGT değerleri arttıkça hepatik steatoz derecesi de artış göstermektedir. Hepatik steatoz derecesini tespit etmek için GGT değerleri ileride prediktör olarak kullanılabilir.

Sumida ve ark.'nın (147) 184 KHC'li Japon hastada yaptığı çalışmada, hepatik steatoz derecesi ile ferritin değerleri ilişkili bulunmuştur. Hourigan ve ark.'nın (102) çalışmalarında ise hepatik demir değerleri ile hepatik steatoz ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda, ferritin değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında ilişki bulunmamıştır, fakat ferritin değerleri ile hepatik fibrozis arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ferritin değerleri, demir birikimini gösteren bir belirteç olduğu için, hepatik steatozdan ziyade hepatik fibrozis için bir belirteç olabileceği kanaatindeyiz. O nedenle, ferritin değerleri ile hepatik steatozun ilişkili bulunmaması beklediğimiz bir sonuç olmuştur.

Albümin değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında birçok çalışmada anlamlı ilişki bulunmamıştır (128,130,146). Bizim çalışmamızda, albümin değerleri ile hepatik steatoz derecesi arasında zayıf da olsa anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Steatoz artışı ile albümin değerleri azalmaktaydı. Çalışmamızda, hepatik steatoz derecesi ileri olan hastaların HAI dereceleri de ileri bulunmuştur. Albümin, negatif akut faz reaktanı olduğu için, HAI derecesi ileri olan hastalarda albümin değerlerinin daha düşük bulunmasının nedeni bu durumdan kaynaklanabilir.

Çalışmalarda, hepatik steatozun yaş ilerledikçe arttığı tespit edilmiştir (131,148). Bizim çalışmamızda, yaş ile hepatik steatoz derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Birçok çalışmada, hepatik steatoz derecesi ile HAI derecesi arasında ilişkili tespit edilmemiştir (128,148). Buna karşın, HAI derecesi ile hepatik steatoz derecesi arasında ilişki olduğunu gösteren de çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur (129,130,150). Bizim çalışmamızda, hepatik steatoz derecesi ile HAI derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hepatik steatoz artışı ile HAI'de artmaktaydı. Bu ilişkinin nedeni, HCV kor proteininin oksidatif strese neden olması, bunun sonucunda lipid peroksidasyon ürünlerinin hepatik steatoza neden olması, hepatik steatozun da oksidatif stres ile birlikte enflamatuvar değişikliğe sebebiyet vermesi olabileceği düşünülmüştür (120).

Çalışmamızda, BMI ile HAI derecesi ilişkili bulundu. BMI'leri daha yüksek olan KHC'li hastaların HAI dereceleri daha yüksek bulundu. Bunun nedeni, BMI'leri yüksek olan KHC'li hastaların hepatik steatozlarının da yüksek olması ve steatozun enflamasyonu tetiklemesi olabilir.

Kadın, yaşlı ve şişman KHC'li hastaların siroza ilerleme ihtimali diğer KHC'li hastalara göre daha fazla görünmekteydi.

Elde ettiğimiz bulgulara göre, obezitenin hepatik steatoza neden olduğu tespit edilmiştir. Steatozun ise oksidatif strese neden olarak hepatik fibrozis ilerlemesini hızlandırabileceği düşünülmektedir. Fakat, serum TK, TG, LDL, VLDL, HDL değerlerinin steatoz yada fibrozis derecesinin belirteçleri olamayacağı görülmüştür. Buradan yola çıkarak, KHC'li hastalarda kilo regülasyonunu sağlayarak, hastaların hepatik fibrozis artış hızı yavaşlatılabilir. Ayrıca, antiviral tedavi başlanan KHC'li hastalarda eş zamanlı kilo redüksiyonu programlarının uygulanması ile antiviral tedavi yanıtında artış olacağı öngörülmektedir. Böylece, KHC'li hastaların yaşam süreleri ve yaşam kalitelerinin artırılabilirliği kanaatindeyiz. Karaciğer biyopsisi gibi invaziv bir yöntem kullanılmadan hastanın BMI değerlerine bakılarak, hepatik steatoz ve fibrozis derecesini tahmin edebilmek mümkün gibi görülmektedir. Ancak, ilerideki dönemlerde daha geniş sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

- KHC'li hastalarda hepatik steatoz %73 oranında tespit edilmiştir.
- Kadın cinsiyette hepatik steatoz daha fazla gözlenmektedir
- KHC'li hastalarda, steatoz hafif olan grup ile steatoz olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olmasına rağmen, hepatik steatoz derecesi arttıkça fibrozis derecesi de artmaktaydı.
- KHC'li hastalarda, hepatik steatoz derecesi arttıkça HAI derecesi de artmaktadır.
- GGT değerleri arttıkça hepatik steatoz derecesi de artış göstermektedir.
- KHC'li hastalarda, BMI derecesi ile hepatik steatoz arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. BMI arttıkça hepatik steatoz artmaktadır.
- Serum lipid değerleri ile hepatik steatoz arasında ilişki saptanmamıştır.
- HCV-RNA değerleri ile hepatik steatoz arasında ilişki saptanmamıştır.
- Hafif ve orta-ağır steatoz olan gruplar arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen, diğer gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hepatik steatoz arttıkça albümin değerlerinde düşme gözlenmiştir.

6.2. Öneriler

- KHC'li hastaların antiviral tedavi alma aşamasında, eş zamanlı olarak hastalara kilo redüksiyonu programları uyguladmanın tedaviye yanıt oranlarını arttıracak kanaatindeyiz.
- BMI ve GGT ile hepatik steatozun direkt ilişkili olması, KHC'li hastalarda BMI ve GGT değerleri kullanılarak hepatik steatoz derecesinin biyopsi yapılmadan öngörülebileceğini göstermiştir. Hatta, hepatik steatozun fibrozisle direkt ilişkili olduğu hesaba katılırsa, BMI ve GGT değerleri kullanılarak hepatik fibrozis derecesi biyopsi yapılmadan öngörülebilir.
- Albümin değerleri hepatik steatoz derecesini tespitinde prediktör olabilir.

- Serum lipid parametreleri, hepatik steatoz derecesinin tespiti için kullanılacak parametreler değildir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda Klinik ve Tanı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007;220-221.
- 2- Şentürk H. Hepatit C'de klinik bulgular ve tanı. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003;222-225.
- 3- Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat.* 2006;13(2):73–80.
- 4- Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut.* 2004;53(3):420-4.
- 5- Lonardo M, Adinolfi LE, Loria P, Carruli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: Mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterol.* 2004;126(2):586-97.
- 6- Ramalho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. *Antiviral Res.* 2003; 60(2):125-7.
- 7- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Host and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1998;29(2):19-206.
- 8- Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV and visceral obesity. *Hepatology.* 2001;33(6):1358–1364.
- 9- Romero-Gomez M, Castellano-Megias VM, Grande L, Irlles JA, Cruz M, Nogales MC, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1135–1141.
- 10- Poynard T, Ratzu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and Ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(1):75–85.

11- Chu CW, Hwang SJ, Luo JC, Wang YJ, Lu RH, Lai CR, et al. Comparison of clinical, virologic and pathologic features in patients with acute hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(2):209-14.

12- Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Malé PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*. 2000;33(1):106-15.

13- Cotran RS. Viral Hepatitis. In: Kumar VM, Robbins SL, Cotran RS (Eds). *Basic Patology*. 5 th Edition, WB Saunders Company, London 1992;530-541.

14- Leblebicioğlu H. Hepatit B virusu mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. *Modern tıp seminerleri Usluer G (Editör). Güneş Kitabevleri, Ankara 2002;16-23.*

15- Durmaz R. HCV mutasyonları. *Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği*. 2005;169-174.

16- Türkoğlu S. Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği*. 2003;186-198.

17- Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit C virüsü. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri*. 2002;1377-1396.

18- Han JH, Shyamala V, Richman KH, Brauer MJ, Irvine B, Urdea MS, et al. Characterization of the terminal regions of hepatitis C viral RNA: Identification of coserved sequences in the 5' untranslated region and poly(A) tails at the 3' end. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(5):1711-1715.

19- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:21-9.

20- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. *N Engl J Med*. 2001; 345(1):41-52.

21- Abcioğlu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, et al. The distrubition of hepatitis C virüs genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat*. 1995;2(6):297-301.

- 22- Webster G. HCV genotypes-role in pathogenesis of disease and response to therapy. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 2000;14(2):229-240.
- 23- Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends Microbiol.* 1999;7(10):402-410.
- 24- Walsh K, Alexander GJM. *Postgrad Med.* 2001;77:498-505.
- 25- McHutchinson J, Person JL, Govindarajan S, Valinluck B, Gore T, Lee SR, et al. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology.* 1992;15(1):19-25.
- 26- Peterson J, Green G, Iida K, Caldwell B, Kerrison P, Bernich S, et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative "window phase" of hepatitis C infection. *Vox Sang.* 2000;78(2):80-5.
- 27- Pilot J, Dubreuil P. Are blotting tests (Riba, western-blot...) still useful as markers of hepatitis C virus infection? *Journal of Hepatol.* 1995;23(1):103-105.
- 28- Badur S. HCV tanı ve tedavisinde laboratuvarın optimizasyonu. *Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri. İstanbul Medikal Yayıncılık.* 2004;167-169.
- 29- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet.* 2000;356(9233):904-907.
- 30- Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5):152-160.
- 31- Dienstag JL, NonA-NonB Hepatitis I. Recognition epidemiology and clinical features. *Gastroenterology.* 1983;85:439-62.
- 32- Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA, Seeff LB, Hoofnagle JH, Jackson DR, et al. Transmission of NonA-NonB hepatitis from man to chimpanzee. *Lancet.* 1978;1(8062):463-6.

33- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood born NonA-NonB viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.

34- Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcome after transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med*. 1995;332(22):1463-6.

35- Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virüs. *Ann Intern Med*. 1991;115(6):443-9.

36- National institutes of health national of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10–12, 2002. *Hepatology*. 2002;36(5 suppl 1):3-20.

37- Garson JA, Clewley JP, Simmonds P, Zhang LQ, Mori J, Ring C, et al. Hepatitis C viraemia in United Kingdom blood donors. A multicentre study. *Vox Sang*. 1992;62(4):218-23.

38- Esumi M, Shikata T. Hepatitis C virus and liver diseases. *Pathol Int*. 1994;44(2):85–95.

39- Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. *Viral hepatit 2001* Ed. K. Kılıçturgay, 1. Bölüm. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Nobel Tıp Kitabevi*. 2001;9-55.

40- Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology*. 2002; 36 (5 suppl 1):30–34.

41- Zein NN. *Cleve Clin J Med*. 2003;70 Suppl 4:2-6. Review.

42- Akkız H. HCV Enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve korunma. *Viral Hepatit 2003*. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*. 2003;199-216.

43- Mendel I, Muraine M, Riachi G, el Forzli F, Bertin C, Colin R, et al. Detection and genotyping of the hepatitis C RNA in tear fluid from patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 1997;51(3):231-233.

- 44- Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C: Hepatology. 2002;36(5 suppl-1):93-98.
- 45- Panlilio AL, Shapiro CN, Schabl CA, Mendelson MH, Montecalvo MA, Kunches LM, et al. Serosurvey of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hospital-based surgeons. J Am Coll Surg. 1995;180(1):16-24.
- 46- Naoumov NV. Hepatitis C virus infection in Eastern Europa. Journal of Hepatology. 1999;31 suppl 1:84-87. Review
- 47- Ribero ML, Tagger A, Testori T. Prevalance of HCV antibody among Italian dental practitioners. Proceedings of the Third International Symposium on HCV. Strousburg. 1991;96.
- 48- Blajchman MA, Bull SB, Feinman SV. Post-transfusion hepatitis: Impact of non-A, non-B hepatitis surrogate tests. Lancet. 1995;345(8941):21-25.
- 49- Jochen ABB. Occipationally acquired hepatitis C virüs infection. Lancet. 1992;339:304.
- 50- David L, Thomas MD. Hepatitis C: Epidemiologic quandaries. Clin Liver Dis. 2001;5(4):225-232.
- 51- Akkiz H. HCV'ü epidemiyolojisi ve korunma. Viral Hepatit. 1998;149.
- 52- Yap PL, McOmish F, Webster AD, Hammarstrom L, Smith CI, Bjorkander J, et al. Hepatitis C virus transmission by intravenous immunoglobulin. J Hepatol. 1994;21(3):455-460.
- 53- Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, De Mattos A, Buck BE, Quan S, et al. Detection of hepatitis C virüs infection among cadaver organ donors: evidence for low transmission of disease. Ann Intern Med. 1992;117(6):470-5.
- 54- Jochen ABB. Occipationally acquired hepatitis C virüs infection. Lancet. 1992;339:304.

- 55- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999;341(8):556-562.
- 56- Patti AM, Santi AL, Pompa MG, Giustini C, Vescia N, Mastroeni I, et al. Viral hepatitis and drugs: A continuing problem. *Int J Epidemiol.* 1993;22(1):135-139.
- 57- Çakaloğlu Y. Hepatit C virüs infeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral Hepatit.* 1994;29:551-6.
- 58- Halam NF, Fletcher ML, Read SJ, Majid AM, Kurtz JB, Rizza CR. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol.* 1993;40(3):251-253.
- 59- Komiyama K, Mastuda Y, Marshed S, Morshed SA, Nishioka M, Hayashi N, et al. HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment. *Lancet.* 1991;338(8766):572-3.
- 60- Akahane Y, Aikawa T, Sugai Y, Tsuda F, Okamoto H, Mishiro S. Transmission of HCV between spouses. *Lancet.* 1992;339(8800):1059-60.
- 61- Akkiz H, Çolakoğlu S, Ergün Y. Sexual transmission of hepatitis C virüs. 7th ICID 1996.
- 62- Granovsky M, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devold DE, et al. Hepatitis C virüs infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics.* 1998;102(2):355-9.
- 63- Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, et al. Transmission hepatitis C virus from mother to infants. *N Engl J Med.* 1994;330(11):744-750.
- 64- Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis c virüs. *J Hepatol.* 1999;31:92-5.
- 65- Zucotti GV, Ribero ML, Giovannini M, Fasola M, Riva E, Portera G, et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virüs. *J Pediatr.* 1995;127(2):278-80

66- Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1452-7.

67- Takahashi M, Yamada G, Tsuji T. Intrafamilial spread of hepatitis C virüs. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26:483-8.

68- Bronowicki JP. Patient to patient transmission of hepatitis C during colonoscopy. *N Engl J Med.* 1997;337(4):7.

69- Mert A, Şentürk H, Tabak F, Otağ F, Akdoğan M, Dumankar A, et al. Anti-HCV (+) liği saptanan kan donörlerinin değerlendirilmesi. II. Ulusal Hepatology Kongresi. 1997;14:54.

70- Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:17-24.

71- Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y, Kaymakoğlu S, Ulaşoğlu C, Boztaş G, ve ark. Karaciğer sirozunun etyolojisi (1052 vaka analizi). *T Klin Gastroenterohepatoloji.* 1995;6:45-8.

72- Dökmeci A, Sarıoğlu M. Hepatit C virüs infeksiyonu ve tedavisi. *Modern Tıp Seminerleri.* 2001;12:81-106.

73- Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(2):240-5.

74- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Chronic hepatitis C. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Fifth edition volume 1. 2000; 1307-1331.

75- Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C. *Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım.* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu. 2004;38:151-157.

76- Alter JH, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C infection: A prospective on long-term outcome. *Seminars in Liver Disease.* 2000; 20(1):17-35.

77- Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatitis injury and viral persistence. *Hepatology*. 1999;30(3):595-601.

78- Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, De Virgili S, Balestrieri A, Purcell RH, et al. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassemic children. *Lancet*. 1994;343(8894):388-90.

79- Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*. 1998;282(5390):938-941.

80- Tsai SL, Liaw YF, Chen MH, Huang CY, Kuo GC. Detection of type-2 like T helper cells in hepatitis C virus infection: Implications for hepatitis C virus chronicity. *Hepatology*. 1997;25(2):449-458.

81- Koziel MJ. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C infection. *J Viral Hepat*. 1997;4(2):31-41.

82- Calabrese F, Pontisso P, Pettenazzo E, Benvegnù L, Vario A, Chemello L, et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels. *Hepatology*. 2000;31(5):1153-1159.

83- Neuman MG, Benhamon JP, Malkiewicz IM, Ibrahim A, Valla DC, Martinot-Peignoux M, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis presenting minimal fibrosis. *J Viral Hepat*. 2002;9(2):134-140.

84- Nelson DR, Marousis CG, Davis GL, Rice CM, Wong J, Houghton M, et al. The role of hepatitis C virus in chronic hepatitis C. *J Immunol*. 1997;158(3):1473-1481.

85- Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, Diepolder HM, Schirren CA, Schraut WW, et al. Association of hepatitis C virus specific CD8+ T cell with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis*. 2000;181(5):1528-1536.

86- Allander T, Beyene A, Jacobson SH, Grillner L, Persson MA, et al. Patients Infected with the same hepatitis C virus strain display different kinetics of isolate-specific antibody response. *J Infect Dis*. 1997;175(1):26-31.

87- Power JP, Lawlor E, Davidson F, Yap PL, Kenny-Walsh E, Whelton MJ, et al. Hepatitis C viremia in recipient of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet*. 1994;344(8930):901-5.

88- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Eng J Med*. 1992;327(27):1899-905.

89- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*. 1990;12(4pt1):671-5.

90- Gordon Sc, Eloway RS, Long JC, Dmuchowski CH. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion vs. intravenous drug use. *Hepatology*. 1993;18(6):1338-43.

91- Davis GL, Lau JYN. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(3 suppl 1):122.

92- Thursz M, Rhiannon Y, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. Influence of MEIC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. *Lancet*. 1999; 354:2119-24.

93- Eugene J. Yoon, Ke-Qin Hu, Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Hepatic Steatosis. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):53-56.

94- Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol*. 1998;15(4):246-58.

95- Scheen AJ, Luyckx FH. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance: interface between gastroenterologists and endocrinologists. *Acta Clin Belg*. 2003;58(2):81-91.

96- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917.

- 97- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1183.
- 98- Kwiterovich PO jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol*. 2000; 86(12):5-10. Review
- 99- Sabile A, Perlemuter G, Bono F, Kohara K, Demaugre F, Kohara M, et al. Hepatitis C virus core protein binds to apolipoprotein AII and its secretion is modulated by fibrates. *Hepatology*. 1999;30(4):1064-76.
- 100- Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, Suzuki R, Moriya K, Shintani Y, et al. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. *Hepatology*. 2002;35(4):937-46.
- 101- Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002;122(2):366-75.
- 102- Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999;29(4):1215-9.
- 103- Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*. 2002;36(3):729-36.
- 104- Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut*. 2003;52(2):288-92.
- 105- Younossi ZM, McCullough AJ, Ong JP, Barnes DS, Post A, Tavill A, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(8):705-9.
- 106- Sarioğlu M. HCV infeksiyonunda ekstrahepatik sendromlar. *Gastroenterohepatoloji*. 2001;12(2):137-40.

107- West SG. Rheumatologic manifestations of hepatobiliary diseases. GI/Liver Secrets. Ed. McNally PR. Hanley& Belfus, Inc. 2001, Philadelphia. 161-5.

108- Tözün N. Hepatit C infeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular. Hepatit C tanı ve tedavisi "Ulusal Uzlaşma Toplantısı". 1999, 111. Ulusal Hepatoloji Kongresi, İstanbul.

109- Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L, Francesconi R, et al. Haplotype HLAB8, DR3 confers susceptibility to HCV related cryoglobulinemia. Blood. 1998;91(6):2062-6.

110- Daghestani L, Pomery C. Renal manifestations of hepatitis C infection. Am J Med. 1999;106(3):347-54.

111- Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virüs in polyarteritis nodosa. J Rheumatol. 1993;20(2):304-9.

112- Pozatto G, Mazzaro C, Crovatto M, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virüs infection and mixed cryoglobulinemia. Blood. 1994;84(9):3047-53.

113- Dupin N, Chosidov O, Frances C. Lichen planus after interferon alpha therapy for hepatitis C. Eur J Dermatol. 1994;4(1):435-6.

114- Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virüs infection. Hepatology. 1999;29(2):328-33.

115- Uzunlimalıoğlu Ö, Bozkaya H, Çetinkaya H. Behçet hastalığı ve hepatit C virüsü arasında bir ilişki var mı? Turkish J Gastroenterol. 1998;9:10-13.

116- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: an update. Hepatol. 2009;49(4):1335-74

- 117- World Health Organisation. The world health report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life, 2002:60
- 118- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995 Jun;22(6):696-9.
- 119- Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut.* 2004;53(3):420-4.
- 120- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114(4):842-845.
- 121- Nammi S, Koka S, Chinnala K.M, Boini KM. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J.* 2004;3:3.
- 122- Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(9):2408-2414.
- 123- Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J Med Virol.* 1999;59(2):141-5.
- 124- Moradpour D, Englert C, Wakita T, Wands JR. Characterization of cell lines allowing tightly regulated expression of hepatitis C virus core protein. *Virology.* 1996;222(1):51-63.
- 125- Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chrétien Y, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J.* 2002;16(2):185-94.
- 126- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825-32.

- 127- Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a metaanalysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1636-1642.
- 128- Köklü S, Çiçek B, Yüksel O, Kılıç ZMY. Kronik hepatit C Virüsü Enfeksiyonuna Eşlik Eden Karaciğer Yağlanması ve Konakçı ve Virüse Ait Nedenleri ve Tedavi Cevabına Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2006;26:9-14.
- 129- Asselah T, Boyer N, Guimont M-C, Cazals-Hatem D, Tubach F, Nahon K, et al. Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patient with chronic hepatitis C. *Gut*. 2003;52(11):1638-1643.
- 130- Perumalswami P, Kleiner D.E, Lutchman G, Heller T, Borg B, Park Y, et al. Steatosis and progression of fibrosis in untreated patient with chronic hepatitis C infection. *Hepatology*. 2006;43(4):780-787.
- 131- Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a metaanalysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1636-1642.
- 132- Hofer H, Bankle HC, Wrba F, Steindl-Munda P, Peck-Radosavljevic M, Osterreicher C, et al. Hepatocellular Fat Accumulation and Low Serum Cholesterol in Patients Infected With HCV-3a. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2880-85.
- 133- Giannini E, Ceppa P, Testa R. Steatosis in chronic hepatitis C: can weight reduction improve therapeutic efficacy? *J Hepatol*. 2001;35(3):432-3.
- 134- Jarmay K, Karacsony G, Nagy A, Schaff Z. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2005;11(41):6422-6428.
- 135- Thomssen R, Bonk S, Thiele A. Density heterogeneities of hepatitis C virus in human sera due to the binding of betalipoproteins and immunoglobulins. *Med Microbiol Immunol*. 1993;182(6):329-334.
- 136- Prince A, Huima-Byron T, Parker T, Levine DM. Visualization of hepatitis C virions and putative defective interfering particles isolated from low density lipoproteins. *J Viral Hepatol*. 1996;3(1):11-17.

137- Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, et al. Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. *Hepatol Res.* 2003;25(4):371–376.

138- Sherman KE, Rouster SD, Choung RT, Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):831–837.

139- Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;35(2):279-283.

140- Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinaemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;34(3):428-434.

141- Monazahian M, Bohme I, Bonk S, Koch A, Scholz C, Grethe S, et al. Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol.* 1999;57(3):223–229.

142- Hui JM, Kench J, Farrell GC, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, et al. Genotype-specific mechanism for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastro Hepatol.* 2002;17(8):873-881.

143- Erensoy S, Göksel S, Akarca US, Özkahya M, Canatan D. Hepatit C virusunun polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotiplenmesi. *Flora.* 2002;7(2):104-111.

144- Lagging LM, Garcia CE, Westin J, Wejstål R, Norkrans G, Dhillon AP, et al. Comparison of serum hepatitis C virus RNA and core antigen concentrations and determination of whether level are associated with liver histology or affected by specimen storage time. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11):4224-9.

145- Masarone M, La Mura V, Bruno S. Steatohepatitis is associated with diabetes and fibrosis in genotype 1b HCV-related chronic liver disease, *J Viral Hepat.* 2007;14(10):714–720.

146- Petit JM, Benichou M, Duvillard L, Jooste V, Bour JB, Minello A, et al. Hepatitis C Virus-Associated Hypobetalipoproteinemia Is Correlated With Plasma Viral Load, Steatosis, and Liver Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(5):1150-54.

147- Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, Yoshida N, Sakai K. Correlation of hepatic steatosis with body mass index, serum ferritin level and hepatic fibrosis in Japanese patient with chronic hepatitis C. *Hepatology Res*. 2007;37(4):263-269.

148- Hsieh MH, Lee LP, Hsieh MY, Tsai KB, Huang JF, Hou NJ, et al. Hepatic steatosis and Fibrosis in Chronic Hepatitis C in Taiwan. *Jpn J Infect Dis*. 2007; 60(6):377-381.

149- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999;107(5):450.

150- Cholet F, Nousbaum JB, Richecoeur M, Oger E, Cauvin JM, Lagarde N, et al. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients, *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28(3):272-278.

KRONİK HEPATİTLİ HASTA FORMU

EK-1

Adı-Soyadı:	Çalışma sıra No:
Yaşı:	Patoloji Rapor No:
Mesleği:	Biyopsi Tarihi:
Memleket:	Boy:
Dosya No:	Kilo:
Tel: Cep Tel:	

LABORATUVAR BULGULARI

CBC	BİYOKİMYA	SEROLOJİ	P. ELEKTRF	HİSTOPATO
BK:	ALT:	HBsAg:		HAI:
HB:	AST:	A-HBs:		FİB:
HCT:	ALP:	HBeAg:		
TR:	GGT:	A-HBe:		
PT:	T.PRO:	A-HBcIgM:		USG:
aPTT:	ALB:	A-HBcIgG:		
INR:	AFP:	A-Delta:		
	FER:	Anti-HCV:		
	SD:	HCV-RNA:		